

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

DETECCIÓN DEL SÍNDROME DE LYNCH

EN PACIENTES CON

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Autor

D. Javier Sancho Saúco

Director

Dr. D. Tirso Pérez Medina



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Madrid, 2017

Don Tirso Pérez Medina, Doctor en Obstetricia y Ginecología, y Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Madrid como director del Proyecto de Tesis presentado por Don Javier Sancho Saúco, con el título:

**“DETECCIÓN DEL SÍNDROME DE LYNCH
EN PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO”**

CERTIFICA QUE:

El trabajo presentado por Don Javier Sancho Saúco, realizado bajo mi dirección, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde proceda, firmo el presente documento en Madrid a 16 de enero de 2017.

Dr. D. Tirso Pérez Medina

"Lo poco que sé se lo debo a mi ignorancia"

Platón

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer la ayuda prestada a mi director de Tesis, el Dr. Tirso Pérez Medina, por su continuo ánimo y ayuda en la realización de este trabajo.

A mis compañeros del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, en especial a las Dras Laura Calles, Elena Cabezas, Yoana Chiverto, Marina Antón, Rocío Álvarez y Marina Ronchas, por su ayuda desinteresada para que este trabajo saliera adelante, pero sobre todo por estar siempre a mi lado y por demostrar su verdadera amistad durante todos estos años

A las Dres. Manuel García- Espantaleón y Luis SanFrutos, de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, por facilitarme en todo momento el trabajo y resolverme las múltiples dudas que han ido surgiendo en el camino.

Al Dr. Alberto Herreros, del servicio de Gastroenterología del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, porque sin él no habría sido posible empezar con este trabajo

A la Dra. Ana Royuela del servicio de Bioestadística, por su inestimable ayuda en el difícil mundo de los números.

A mis compañeros del Hospital Ramón y Cajal, por su ayuda y sobre todo por su apoyo en la última fase de este camino.

Finalmente quiero agradecer a mi familia, a mis padres Tomás y María Victoria y a mi hermana Beatriz, así como a mis amigos, en especial a Lydia, Sandra y Antonio, por la paciencia y la comprensión que han tenido conmigo, y por animarme a luchar por mis sueños y a no rendirme nunca.

ÍNDICE

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1	SÍNDROME DE LYNCH	3
1.2	CÁNCER DE ENDOMETRIO	22
1.3	CÁNCER DE ENDOMETRIO Y SÍNDROME DE LYNCH	39
1.4	CÁNCER DE OVARIO Y SÍNDROME DE LYNCH	55
1.5	CÁNCER DE MAMA Y SÍNDROME DE LYNCH.....	57
1.6	DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL Y SÍNDROME DE LYNCH.....	58
2.	HIPÓTESIS Y OBJETIVO	60
2.1.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	60
2.2.	HIPÓTESIS.....	60
2.3.	OBJETIVOS	61
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	64
3.1.	DISEÑO	64
3.2.	POBLACIÓN, PERÍODO DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	64
3.3.	RECOGIDA DE DATOS.....	66
3.4.	METODOLOGÍA DE ESTUDIO	67
4.	RESULTADOS	75
4.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASAL DE LA MUESTRA	75
4.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA	91

5.	DISCUSIÓN	117
5.1.	EDAD.....	120
5.2.	ANTECEDENTES PERSONALES.....	124
5.3.	CARACTERIZACIÓN DE LOS TUMORES	127
5.4.	ANTECEDENTES FAMILIARES.....	129
5.5.	CRITERIOS DE AMSTERDAM II Y BETHESDA Y MODELOS PREDICTIVOS 131	
6.	CONCLUSIONES	137
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	139

1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch (previamente llamado cáncer colorrectal no polipósico hereditario o HNPCC) es un síndrome hereditario de susceptibilidad al cáncer. Es de herencia mendeliana autosómica dominante con penetrancia incompleta. Representa aproximadamente el 3% (2-5% según autores) de la incidencia estimada anual mundial de cáncer colorrectal, en mucha mayor proporción que el síndrome de poliposis adenomatosa familiar (0,01%) y otros como síndrome de Peutz-Jeghers y Cowden (1, 2, 3, 4). Se calcula que aproximadamente 1 de cada 35 pacientes que presentaron cáncer colorrectal tenían síndrome de Lynch (presentan entre un 40-80% de riesgo a lo largo de su vida de desarrollar cáncer colorrectal) (4). Representa por tanto la forma más común de síndrome hereditario asociado a cáncer colorrectal (su incidencias es alrededor de 1 de cada 1000 habitantes) (5). También representa aproximadamente el 2,3 % de la totalidad de los **cánceres de endometrio** (8-9% en pacientes jóvenes) y el 2% de **cánceres de ovario** (3, 6). Por ello, se estima que clínicamente las familias con síndrome de Lynch presentan un 80% de riesgo de presentar cáncer de colon, un 60% de riesgo de cáncer de endometrio y un 12% de cáncer de ovario (3, 7, 8, 9, 10). Suelen presentarse en pacientes de menor edad que lo habitual en la población general, y además, las personas con dicho síndrome que desarrollan un primer cáncer, presentan un elevado riesgo de presentar segundos cánceres (5, 11).

Por tanto al ser el síndrome de Lynch una enfermedad hereditaria, los familiares de los pacientes podrían beneficiarse de un cribado temprano y de consejo genético así como de estrategias preventivas que permitan reducir la morbilidad de estos procesos. En cualquier caso se precisa siempre la obtención de un consentimiento incluyendo las implicaciones que los resultados positivos o negativos podrían tener.

HISTORIA:

Warthin en 1913 denominó familia G a un grupo de familias con numerosos casos de cáncer colorrectal con ausencia de poliposis acompañados de cánceres gástricos y uterinos. Posteriormente en 1966, Lynch denominó familias N y M a 2 familias con numerosos tumores de forma similar a familia G, lo que ayudó a definir una serie de características principales del llamado síndrome de Lynch (4, 12, 13):

- 1) Herencia autosómica dominante
- 2) Riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal a lo largo de la vida del 60-80%, variando según el género y el tipo de mutación MMR.
- 3) Edad media temprana de cáncer colorrectal (45 Vs 69 en población general)
- 4) Predilección por cáncer colónico proximal o derecho (70%)
- 5) Acelerada carcinogénesis a partir de lesiones precursoras (2-3 años Vs 8-10 años en población general)
- 6) De forma característica existe un riesgo de presentar pólipos con patrón vellosos y displasia de alto grado, aunque no es frecuente observar un número alto de pólipos.
- 7) Alto riesgo de cánceres colorrectales adicionales (25-30% tendrán un segundo cáncer colorrectal primario en un plazo de 10 años si la cirugía fue inferior a una colectomía subtotal). Cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico (30% casos).
- 8) Riesgo incrementado de malignidad extracolónica (1, 14, 15):
 - A) **Endometrio (40-60 %):** con una edad media 10 años menor que los casos esporádicos.
 - B) **Ovario (12-15%):** también con una edad media 10 años menor que los casos esporádicos.
 - C) Estómago (13%, más en Oriente) (16)
 - D) Intestino delgado (4%)

- E) Tracto urogenital superior (4%): carcinoma de células transicionales de uréter y pelvis renal, sobre todo varones con MSH2
- F) SNC y cerebro (3,5%): usualmente glioblastomas en la variante síndrome de Turcot, pero también astrocitomas y oligodendrogliomas. Es la tercera causa de muerte tras cáncer de colon y endometrio.
- G) Múltiples adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos y queratoacantomas (variante síndrome de Muir-Torre).
- H) Otros: tracto hepatobiliar, vesícula, tracto biliar, páncreas (2%), **mama**. También se han descrito casos esporádicos de cáncer de próstata y cáncer de tiroides. Últimamente, se está estudiando su aparente relación con el cáncer de mama. Estos tumores extracolónicos y endometriales son importantes, pues son responsables de hasta el 61% de las muertes por cáncer en síndrome de Lynch.
- 9) La anatomía patológica de estos cánceres colorrectales suele ser de adenocarcinoma mucinoso, más a menudo pobremente diferenciada, con reacciones de tipo Crohn y excesos de infiltración de linfocitos
- 10) Supervivencia aumentada en cáncer colorrectal, mejor pronóstico que las formas esporádicas.
- 11) El hecho clave para el diagnóstico es la identificación de una mutación germinal en un gen reparador (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2), lo cual fue descubierto a principios de los años 90.

En 1991 surgieron los Criterios de Amsterdam I para el diagnóstico de síndrome de Lynch. Era una manera de poder identificar a las familias con síndrome de Lynch basándose en la historia clínica. Requería al menos 3 familiares con cáncer colorrectal histológicamente demostrado (3, 4, 17, 18):

- 1) 1 familiar es al menos de primer grado de los otros 2
- 2) Al menos 2 generaciones sucesivas están afectadas

3) Al menos 1 de los familiares ha sido diagnosticado de cáncer colorrectal antes de los 50 años

4) Ha sido excluida la poliposis adenomatosa familiar.

Tenía una sensibilidad del 60% y una especificidad del 70% para la detección del síndrome de Lynch (3).

Posteriormente en 1999, estos criterios se revisaron y surgieron los criterios de Amsterdam II que reconocían la importancia de la presencia de tumores extracolónicos (3, 4, 17, 19, 20). Los criterios son iguales que Amsterdam I, sólo que en este caso es necesario que al menos 3 familiares presenten un cáncer asociado al síndrome de Lynch, no necesariamente cáncer colorrectal (**endometrio**, estómago, **ovario**, uréter/pelvis renal, cerebro, intestino delgado, tracto hepatobiliar y piel (tumores sebáceos). Y además la edad a la que al menos un familiar debe presentar cáncer se eleva de 50 a 55 años. De esta forma, estos criterios presentan una sensibilidad del 72% y una especificidad del 78% con un valor predictivo positivo del 50% (3).

Otros criterios existentes son los Japoneses que establecen dos grupos (17, 21):

- 1) 3 o más cánceres colorrectales entre familiares de 1º grado.
- 2) 2 o más cánceres colorrectales entre familiares de 1º grado y una de las siguientes características: diagnóstico antes de los 50 años, implicación del colon derecho, múltiples cánceres colorrectales sincrónicos o metacrónicos, asociación con tumores extracolónicos.

Más tarde, fueron desarrollados las guías Bethesda en 1997 y revisadas en 2002 cuyo objetivo era diferente a Amsterdam (3, 4, 17, 22). Se usaron para seleccionar a pacientes con cáncer colorrectal susceptibles de comenzar estudios genéticos preliminares (test para inestabilidad de microsatélites (MSI) para síndrome de Lynch). Son 6 grupos de pacientes de los cuales 2 son población ginecológica:

- 1) Cáncer colorrectal diagnosticado en pacientes < 50 años

- 2) Presencia de cánceres (colorrectales o cualquiera asociado al síndrome de Lynch como **endometrio**, estómago, **ovario**, páncreas, uréter, pelvis renal, tracto biliar, cerebro, intestino delgado, glándulas sebáceas y queratoacantomas) sincrónicos o metacrónicos independientemente de la edad.
- 3) Cáncer colorrectal con presencia de MSI alto grado e histología característica en pacientes < 60 años
- 4) Cáncer colorrectal o asociados al síndrome de Lynch diagnosticados en < 50 años en al menos 1 familiar de primer grado.
- 5) Cáncer colorrectal o asociados al síndrome de Lynch diagnosticados a cualquier edad en al menos 2 familiares de primer o segundo grado.
- 6) Cáncer de **endometrio** diagnosticado antes de los 45 años de edad

Con ello, presenta una sensibilidad del 94% y valor predictivo positivo entre el 10-20% para síndrome de Lynch. Sin embargo, hasta un 28% de los casos de síndrome de Lynch pueden no ser diagnosticados con los criterios de Bethesda (sobre todo pacientes con cáncer colorrectal diagnosticado entre los 50 y los 60 años). Actualmente estas guías constituyen uno de los criterios más comúnmente usados para seleccionar pacientes candidatos para estudio molecular de síndrome de Lynch (3, 23).

Sin embargo, tanto los criterios de Amsterdam como las guías Bethesda presentan una serie de limitaciones. Por un lado, es difícil aplicar estas guías a la población ginecológica puesto que no fueron pensadas para ello. Las guías Bethesda pueden ser más útiles para ello pero son menos sensibles para individuos con pocos casos familiares como pueden ser los cánceres de endometrio (sólo mujeres). Según diversos estudios, si seguimos estos criterios, hasta un 61,5% de los pacientes que presentan cáncer de endometrio se habrían perdido. Por ello será necesario ampliar los criterios (3, 7, 24, 25).

El estudio de la genética molecular para el síndrome de Lynch comenzó en 1993 con Peltomäki que identificó un locus susceptible al cáncer en el cromosoma 2p y Lindblom que identificó un segundo locus en el cromosoma 3p (4). Posteriormente se demostró que los tumores en los pacientes con síndrome de Lynch tenían un cambio molecular característico llamado inestabilidad de microsatélites (MSI). Esto es consecuencia de un error reparativo en la replicación de ADN defectuoso o en la corrección del ADN postsíntesis. Esto condujo a la identificación de los dos primeros genes de síndrome de Lynch en los cromosomas 2p y 3p llamados MSH2 y MLH1 (20). Posteriormente, se descubrieron otros genes que codifican proteínas involucradas en la identificación y reparación de errores en genes reparadores (complejo mismatch repair o MMR) como MSH6, PMS2 y posiblemente MLH3 y MSH3 (25, 26). En un futuro seguramente se encuentre su relación con el receptor TGF-B tipo II (inhibición de la proliferación celular), BAX (inducción apoptosis), K-ras, B-raf, p53, Her2/neu, AKT, FGFR2, E2f, B-catenina, TCF-4 y PTEN (relación con cáncer de endometrio) (4, 20).

FACTORES DE RIESGO:

Parece que existe una influencia del estilo de vida y de los factores medioambientales a la hora del desarrollo de tumores en el contexto de síndrome de Lynch. Así en Occidente, son más frecuentes los cánceres colorrectales mientras que en Oriente son más habituales los cánceres gástricos. Tanto el tabaco como un IMC elevado se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, así como un patrón de consumo abundante de la llamada comida rápida. El alcohol no parece tener influencia en el riesgo mientras que la fruta y la dieta rica en fibra disminuyen el riesgo. Una estrategia de prevención sería por tanto abandonar el tabaco y mantenerse en un peso adecuado (12).

La aspirina, por el contrario, parece ser un factor protector. El consumo de 600 mg de aspirina diariamente durante 2-4 años reveló que a los 10 años de seguimiento hubo una significativa reducción en cáncer colorrectal y otros cánceres con respecto a placebo (27). Usando dosis diarias de entre 75 y 1200 mg de aspirina provocó una reducción del 21% de mortalidad por cáncer colorrectal y fue estadísticamente significativo y el efecto suele empezar unos 5 años después de iniciado el tratamiento. Parece que dosis de aspirina superiores a 75 mg no obtienen más beneficio pero si presentan mayores efectos adversos (28). A la espera de más estudios, se podría considerar administrar regularmente aspirina de forma diaria en pacientes con síndrome de Lynch debido a su aparente disminución de incidencia de cáncer y mejora en la supervivencia (12).

DIAGNÓSTICO:

El síndrome de Lynch es definido como una mutación germinal en uno de los 4 genes principales del sistema de reparación de emparejamiento de ADN (MLH1, MSH2, MSH 6, PMS2) (24, 26). La transformación neoplásica ocurre cuando un individuo con una mutación germinal MMR presenta una mutación somática de la otra copia sana del gen reparador (inactivación bialélica) y se producen microsatélites de regiones intrónicas que codifiquen oncogenes implicados en la génesis tumoral (20). A veces puede ser difícil de diagnosticar y es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otros síndromes. Es ampliamente infradiagnosticado porque es difícil de sospechar. Su diagnóstico puede ser facilitado por la presencia de una historia familiar de cáncer en distintos sitios anatómicos y especialmente aquellos tumores extracolónicos característicos del síndrome de Lynch (25).

1) Test inestabilidad de microsatélites (MSI)

Se debe sospechar un síndrome de Lynch cuando un cáncer colorrectal o extracolónico característico del síndrome de Lynch se presenta en una persona joven. Aumenta la sospecha cuando existe una historia familiar característica de tumores o cuando la persona desarrolla múltiples tumores primarios relacionados con el síndrome de Lynch. Así, gracias a las guías Bethesda en 2004, se ha facilitado la selección de pacientes que deberían ser sometidos a los test MSI. Sin embargo, sólo una parte de las personas con cáncer colorrectal de > 50 años tuvieron síndrome de Lynch (aproximadamente 58% de los < 35 años y el 17 % de 35-55 años) y el 40% de las familias que cumplían los criterios de Amsterdam I no tuvieron MSI (29).

Por tanto se debe tener una sospecha clínica y posteriormente realizar el test MSI, esto es, la presencia de acúmulo de secuencias repetidas no corregidas (microsatélites). Si un tumor tiene una inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), es entonces cuando es recomendado realizar un test mutación germinal. Hay una excepción que son aquellos tumores esporádicos, no familiares que son positivos para el test MSI. Se suelen manifestar a una edad más tardía y muestran una pérdida de la expresión de la proteína MLH1 y evidencia de hipermetilación del promotor MLH1 y frecuente presencia de mutación específica BRAF (V600E). Si el tumor no está disponible para hacer el test o el test MSI no puede ser hecho por cualquier causa, ante unos hallazgos clínicos característicos, se puede proceder directamente a realizar el test germinal (3).

Históricamente el test MSI ha sido primeramente usado con el propósito de identificar tumores característicos predictivos de ser subyacentes de mutación en genes reparadores (MMR). Son usados 5 marcadores de microsatélites (BAT25, BAT26, DS5123, D5S346 y D18S364). Si el ADN tumoral muestra un nuevo alelo comparado con el tejido normal en 2 o más de esos 5 microsatélites es clasificado como alto grado (MSI-H). MSI-H suele estar asociado a MLH1 o MSH2. Aunque MSI es característico del

síndrome de Lynch, dentro de este subgrupo de alto grado, 20-25 % representa síndrome de Lynch y 75-80% son MSI esporádicos (30). Si el ADN tumoral sólo muestra un nuevo alelo en 1 de los microsatélites se considera de bajo grado (MSI-L, 20%). MSI-L suele estar asociado a MSH 6. Estos MSI-L no comparten las características clínicas y patológicas vistas en los tumores MSI-H y no se asocian con mutaciones germinales en el ADN de los genes reparadores (MMR). MSI-L no son sugerentes por tanto de síndrome de Lynch. Existen en la actualidad nuevos marcadores de microsatélites que son más sensibles y específicos y no precisan comparación con tejido normal (4).

El test MSI, aparte de su uso para cribado de síndrome de Lynch, es importante porque MSI-H es asociado con un mejor pronóstico clínico total y por estadios y predice una peor respuesta a quimioterapia adyuvante para estadios II y III de cáncer colorrectal.

2) Inmunohistoquímica:

El test MSI es sensible (93%) pero no específico para síndrome de Lynch, puesto que sólo el 20-25 % de todos los tumores MSI-H están asociados a mutaciones germinales en los genes reparadores. Por lo tanto, un 70-75% de tumores IMS no presentan mutación y entre el 12-17% de los cánceres colorrectales esporádicos presentan MSI. Con respecto a la sensibilidad, no detecta aproximadamente el 5-6% mutaciones de síndrome de Lynch y la sensibilidad baja al 86% en mutaciones MSH6. Por ello, la inmunohistoquímica (IHQ) es una herramienta valiosa para suplementar a los test MSI y se considera que puede ser usado como cribado primario para síndrome de Lynch.

Hay anticuerpos disponibles para las proteínas MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2. La mayoría de las mutaciones en síndrome de Lynch (85-90%) son vistas en MLH1 (60%) o MSH2 (40%) en aproximadamente la misma proporción, mientras que del 10 al 15% ocurren en MSH6 (8-10%) y raras en PMS2. La IHQ tiene aproximadamente un 95% de sensibilidad para mutación en genes reparadores pero requiere un intérprete experimentado. Hay que tener en cuenta que hay dos genes reparadores mayores: MSH2 y MLH1 que son estabilizados por las interacciones entre alguno de los muchos genes reparadores menores que incluyen MSH6 y PMS2. Estos genes menores son dependientes para la expresión de proteínas de sus parejas de unión. Así, si un tumor pierde la expresión de MSH2, hay una pérdida concomitante de MSH6 (ocurre en la mayoría de los casos) y lo mismo ocurriría con MLH1 y PMS2 (en menor frecuencia ya que en el caso de MLH1, existen casos que expresan una proteína no funcional pero que puede ser expresada y mantener su inmunorreactividad, lo cual ha sido demostrado en numerosas series y es un proceso somático y no hereditario). Por otro lado, si hay una mutación germinal en MSH6 o PMS2, los tejidos muestran pérdida aislada de estas proteínas. Sin embargo, las mutaciones en MLH3 y MSH3 no parecen asociarse a un incremento de las neoplasias (4, 31).

La IHQ es altamente específica (100%) y razonablemente sensible (92,3%) para cribado y tiene un valor diagnóstico similar cuando se realiza en cáncer de colon y de endometrio (aunque se suele realizar preferentemente en tejido tumoral colorrectal), así como en otros tumores, aunque en estos casos la sensibilidad y especificidad no esté bien establecida. Sin embargo, algunos tumores MSI-H podrían ser obviados si solamente usamos la IHQ. La IHQ tiene el riesgo de falsos negativos cuando hay inmunorreactividad frente a proteínas no funcionales (15).

En conclusión, parece que la IHQ es el mejor primer paso para familias con alta probabilidad de tener una mutación por criterios de Amsterdam o con alto valor predictivo en modelos computacionales, mientras que en el resto tanto los test MSI

como la IHQ podrían ser usadas como primer paso. Los test MSI se recomiendan para pacientes con alta probabilidad de síndrome de Lynch pero estudio IHQ normal.

Lo ideal sería un cribado universal con MSI y/o IHQ para todos los individuos con cáncer colorrectal (31). Como alternativa, se ha intentado la búsqueda de diversos criterios para seleccionar pacientes candidatos como la edad al diagnóstico de cáncer colorrectal, la presencia de múltiples tumores y el número de miembros de la familia afectados. En una reunión de expertos (el llamado Grupo de Mallorca), se ha propuesto realizar de forma rutinaria IHQ (4 proteínas MMR y mutilación promotor MLH1) a todos los pacientes con cáncer colorrectal por debajo de 70 años, que dejaría fuera un 13,6% de los casos con mutación, pero evitaría realizar estudio en un 50% de todos los cánceres colorrectales, por lo que se considera costo-efectivo (12). Incluso así se podrían perder casos con mutación MSH 6 o con proteínas no funcionales que dan falsos negativos en IHQ. La investigación de todos los cánceres de endometrio por debajo de los 70 años podría mejorar la identificación si se añade a la de los cánceres colorrectales y se considera también costo-efectiva (12).

3) Análisis de conversión:

Ciertas mutaciones MMR no son detectadas cuando se usa la secuenciación convencional del ADN, de tal forma que el alelo mutante puede ser enmascarado por el otro alelo. En este sentido, la sensibilidad de los test incluso en los caso con anticuerpos positivos con MSI no es mayor al 70%. Por ello, fue desarrollado un análisis de conversión de diploide a haploide para separar alelos maternos y paternos y de esa manera desenmascarar ciertas mutaciones encriptadas. Esta técnica permite un incremento del 56% en la capacidad diagnóstica de los test genéticos (4).

4) Modelos predictivos:

A) PREMM 1,2. Apareció en 2006 y fue desarrollado por el Dana-Farber Cancer Institute (Universidad de Harvard). Mide 12 variables. Incorpora neoplasias extracolónicas y permite establecer riesgo personalizado. Como limitaciones tiene no estimar el riesgo de mutaciones MSH6 ni incluir información IMS o IHQ. Tampoco considera el tamaño de la familia. Se estima que el punto de corte debería ser 5%, a partir del cual estaría indicado hacer IHQ o IMS. En casos con 80% de riesgo, se pueden tomar decisiones como cirugía extensa en CCR (32).

B) PREMM 1,2,6: Modelo mejorado del PREMM 1,2 que apareció en 2011, y en el que se incorpora información de paciente índice y familiares analizados para mutación MSH6. Incluye información de neoplasias, número, edad de diagnóstico y relación familiar. Además permite estimar el riesgo específico para cada uno de los 3 genes reparadores por separado. Fue actualizado en marzo 2013. En esta nueva versión se modificaron los límites superior e inferior de las edades en el momento del diagnóstico del cáncer en el paciente probando así como en los familiares de primer y segundo grado (33).

C) MMRpro: Forma parte del Bayes Mendel Software, desarrollado también por el Dana- Farber Cancer Institute (Universidad de Harvard) en 2013, junto al BRCAPRO, PancPRO and MelaPRO. Estima el riesgo de mutación MLH1, MSH2, MSH6. Predice el riesgo de Cáncer colorrectal o Cáncer de endometrio en familiares no afectados. Tiene en cuenta el tamaño de la familia e incorpora información de MSI. En casos de estudio genético no concluyente, proporciona riesgo de mutación MMR. Como limitación, requiere un proceso tedioso de introducción de datos y no tiene un acceso tan fácil como el anterior (34).

D) MMRpredict: Fue desarrollado en enero de 2012 por el Colon Cancer Genetics Group de la Universidad de Edimburgo y el MRC Human genetics Unit de Edimburgo. Estima el riesgo de mutación MLH1, MSH2, MSH6. Utiliza información de las edades de diagnóstico del caso y familiares, así como información de estudios moleculares. Fue desarrollado para una población de edad inferior a 55 años y validado para menores de 45 años. Permite a través de un email el obtener información más detallada de cada caso individual consultado proporcionando información de los estudios moleculares (35).

Se han comparado diferentes modelos entre sí para valorar su precisión diagnóstica. PREMM 1,2 y MMR predict parecen presentar una sensibilidad similar a los criterios de Bethesda (36), aunque otro estudio parece dar cierta ventaja al modelo MMR predict (37). Se recomienda el uso de modelos analíticos computerizados cuando no se dispone de tejido tumoral para realizar estudio molecular o cuando se valoran familias con escasos miembros. Se debe realizar test genético a partir de los puntos de corte establecidos (38).

5) Consejo genético:

Sería recomendable la visita con un genetista para valorar el riesgo de tumores asociados al síndrome de Lynch, tumores metacrónicos, riesgo en familiares (4). Sin embargo, se observa que sólo una pequeña proporción de las personas derivadas a consejo genético acude realmente. Los motivos son la infravaloración del riesgo y la ansiedad que les genera el conocer la realidad (6). La presencia de síndrome de Lynch permite realizar un cribado genético de familiares a riesgo en verdaderos o falsos positivo. El cribado genético se debe ofrecer a los familiares de primer grado de los individuos portadores (padres, hermanos, hijos). Si hay una historia familiar consistente de síndrome de Lynch pero sin mutación genética detectada o de dudoso significado patológico, se considera que presentan un riesgo mayor que la media poblacional. Sin embargo, existe el peligro de que haya familias con muy pocos componentes femeninos

(lo que puede infrarrepresentar los cánceres femeninos) o que se les haya realizado histerectomías +/- ooforectomías (lo que puede enmascarar una predisposición hereditaria a cánceres ginecológicos).

Parece que el stress psicológico de conocer la noticia se incrementa significativamente hasta los 6 meses siguientes en que disminuye de nuevo volver de nuevo a la situación basal entre 1 y 3 años. El stress psicológico y la calidad de vida fueron comparables a la de la población general pero presentaron menor vitalidad y alteraciones en la salud mental. Siempre que sea necesario, debería remitirse estos pacientes a un psicólogo (12, 39).

La comunicación de la noticia a sus familiares fue otra cuestión a tratar. Hasta el 13% de los pacientes confesaron no haber comunicado a la familia el que presentaban síndrome de Lynch. Los motivos que mostraron fueron la juventud de su descendencia, distanciamiento en las relaciones familiares o la dificultad en abordar el problema. 1 de cada 3 sugerían que los profesionales de la salud deberían implicarse más en la información y en el modo en que se comunicaba esta situación a los familiares.

Además debido a la complejidad de los tests genéticos disponibles, y porque el significado de los resultados positivos no es siempre claro y los negativos pueden resultar falsamente negativos, es recomendado siempre la consulta con un genetista que permita interpretar los resultados y recomendar un plan de tratamiento como parte de un equipo multidisciplinario. También debe hablar acerca de los riesgos, beneficios y limitaciones de los tests, incluyendo las implicaciones de los resultados positivos y negativos, así como las incertidumbres asociadas con variantes genéticas de significado incierto (40, 41).

Por tanto, los prerequisites para que un paciente pueda acudir a un consejo genético deben ser que posea una información completa acerca de (25):

- Genética: penetrancia, presentación clínica, patrones de herencia e implicaciones en los miembros de la familia, alternativas a los test genéticos para la estimación del riesgo, riesgo de presentar la mutación en base a la historia familiar y la información disponible.
- Test: información específica sobre el test y el laboratorio, implicaciones los posibles resultados positivos y negativos, posibilidad de resultados no concluyentes, aspectos técnicos de la prueba, costes del test y del consejo genético.
- Manejo del posible riesgo hereditario: posibilidades y limitaciones de las opciones preventivas y de supervivencia, riesgo del stress psicológico y discriminación en las aseguradoras, tema de confidencialidad.

El consejo genético es solamente ético y útil si se combina con asesoramiento e implementación de estrategias para disminuir el riesgo. Además se acompañará de asesoramiento psicológico, asesoramiento acerca del riesgo y de las opciones de manejo clínico para disminuir el riesgo de cáncer y asegurar una detección temprana del cáncer (25).

Por último, la mayoría de los genetistas coincide en no recomendar tests genéticos para síndrome de Lynch en mujeres por debajo de los 21 años en ausencia de una fuerte historia familiar o cánceres a una edad extremadamente temprana. Esto es debido a que la probabilidad de cáncer de endometrio, ovario o colon por debajo de los 21 años es muy baja y el descubrimiento de la mutación en alguno de los genes reparadores no cambiaría el manejo de las mujeres en este rango de edad (40).

6) Otros aspectos diagnósticos:

A) Mutaciones PMS2: Fenotipo menos severo que MLH1 y MSH2. Está más presente de lo que se sospechaba inicialmente. Su presencia se asocia a una incidencia de cáncer colorrectal 5,2 veces más alta (15-20% riesgo) y de **cáncer de endometrio** 7,5 veces más alta que lo esperado para la población general (15% de riesgo) y entre un 25-32% de riesgo para tumores en otras localizaciones (4, 42) Sin embargo, todavía no se han modificado el consejo genético ni la supervivencia para las familias PMS2.

B) Mutaciones MSH6: Se caracteriza por cáncer colorrectal a edades más mayores y mayor riesgo de cáncer endometrial (43).

C) Mutaciones MSH 2: Mayor riesgo de tumores extracolónicos, sobre todo del tracto urinario.

D) Mutaciones MMR bialélicas homocigotas: Son casos raros. Son pacientes con neoplasias múltiples y a edades muy precoces. Se ha demostrado su asociación a alteraciones en los genes NF y por tanto la presencia de manchas en café con leche, neurofibromas, tumores en la infancia y tumores hematológicos (linfomas/leucemias) (44). Para estos casos se sugirió inicialmente el nombre de síndrome de Lynch III y posteriormente deficiencia constitucional en los genes reparadores (45). Se puede detectar inestabilidad de microsatélites en tejido normal (4).

E) Mutaciones recurrentes: Hay determinadas poblaciones que muestran una mayor recurrencia en estas mutaciones y que han sido bien estudiadas. Es el caso de determinadas partes de Finlandia, Terranova, Judios Ashkenazi etc. (1, 4, 46, 47)

F) Modificadores del riesgo: Existen diversos polimorfismos cuya presencia puede incrementar ligeramente el riesgo de cáncer colorrectal para miembros de familias que son negativos para mutación MMR (48).

G) Variante patogénica CHEK2 gen 1100delC: Se ha descubierto que tiene un papel como un alelo susceptible en la predisposición a **cáncer de mama** y su presencia incrementa además el riesgo de cáncer colorrectal. Este gen ha sido identificado en el 4,2% de los casos de síndrome de Lynch, y por tanto, significativamente más alto que el 1% de frecuencia en la población general. Este hecho no se ha visualizado por ejemplo en los casos de poliposis adenomatosa familiar (49).

H) Mutación BRAF V600E: Ha sido identificada en el 15% de los cánceres de colon. . Se suelen asociar a adenomas serrados y aparecen en individuos mayores de 60 años. Se ha encontrado en los casos con evidencia de hipermetilación del promotor MLH1. Por tanto, la exclusión de un diagnóstico de síndrome de Lynch mediante detección de BRAFV600E permitiría simplificar y mejorar el coste-efectividad de los test genéticos, sobre todo en los casos de historia familiar incompleta o desconocida. El añadir el test para las mutaciones BRAF incrementaría la especificidad, valor predictivo positivo y, por tanto, la precisión. Sin embargo, un reciente estudio postula que el análisis de la metilación de MLH1 podría ser superior al análisis de la mutación BRAF V600E. También se ha estudiado el estudio IHQ de p16 para discriminar aquellos casos que no son subsidarios de estudio genético (4).

I) EpCAM: Se han descrito recientemente mutaciones germinales de la región 3´del gen de EpCAM. Se asocia a déficit de expresión de la proteína MSH2 en cáncer colorrectal pero sin identificar mutación del gen MSH2, fruto de una hipermetilación del promotor de MSH2. Se caracteriza por asociarse a tumores múltiples y/o de inicio precoz. El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (75% a los 70 años) es similar a MLH1 y MSH2

pero superior a MSH6. Sin embargo el riesgo de cáncer de endometrio (12% a los 70 años) es inferior a MSH 2 o MSH6 e incluso que MLH1, aunque esta última diferencia no fue estadísticamente significativa. Tanto este caso como el anterior de epimutaciones germinales son de herencia autosómica dominante, con un 50% de riesgo en la descendencia (50).

J) Cáncer colorrectal familiar tipo X: Se caracterizan porque no presentan evidencia ni de MSI ni MMR. Representan hasta el 40% de las familias que cumplen los criterios Amsterdam I. Se caracterizan por una edad más tardía para los cánceres, menor riesgo de cáncer colorrectal y no excesivos tumores extracolónicos (51).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los posibles diagnósticos diferenciales de síndrome de Lynch podemos incluir (25, 40, 41, 43, 52):

1. Poliposis adenomatosa familiar (FAP)
2. Poliposis adenomatosa-MYH
3. Síndrome de poliposis hiperplástica
4. Síndrome poliposis hereditaria mixta
5. Síndrome de poliposis juvenil/ telangiectasia hemorrágica
6. Síndrome de poliposis juvenil
7. Síndrome Codwen (gen PTEN) (cáncer endometrio 19-28% a los 70 años, mama 50%, tiroides 3-10%)
8. Síndrome de Peutz-Jeghers (gen STK11/LKB1) (cáncer mama 50%, ovario cordones sexuales 21%, adenoma maligno cervical 10%)
9. Síndrome de Birt-Hogg-Dube

10. Síndrome de Li-Fraumeni (gen TP53) (cáncer de mama 60%, cordones sexuales, sarcoma, cerebro, adrenocorticales...)
11. Otros genes más recientes: BRIP1, RAD51D, RAD51C (cáncer de ovario 10-15%), PALB2 (cáncer de ovario, mama), DICER1, SMARCA4 (carcinoma de células pequeñas y de Sertoli-Leydig ovario) etc....

1.2 CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en el mundo occidental y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (53). En el año 2015, se calcula en España una incidencia de 5,9 por cada 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3,1 por 100.000, con una prevalencia a 5 años de 7,6 por 100.000 (54).

En los últimos 30 años hemos asistido a un aumento en el número de diagnósticos y de la incidencia en una proporción del 1% anual, asociado a una mayor mortalidad provocada por esta enfermedad (55). La mayor edad de la población, así como la obesidad, son dos factores claramente asociados a este incremento. El hecho de que cerca del 40% de los casos se diagnostiquen a partir de los 65 años y que las pacientes asocien con frecuencia obesidad con otras patologías, como diabetes e hipertensión, hacen del tratamiento de la enfermedad un reto para el especialista (55). La alta tasa de curaciones en estadios iniciales y supervivencias globales a los 5 años de alrededor del 80-85%, han creado la falsa creencia de tratarse de una enfermedad de bajo riesgo para las pacientes (56).

Aunque la mayoría de las pacientes serán diagnosticadas a partir de los 55 años, hasta un 25% de los casos se diagnosticarán antes de esa edad y un 5-6% entre los 35 y 44 años (56). Cuando se diagnostique un cáncer de endometrio en una mujer con una edad inferior a 50 años se deberá considerar la posibilidad de que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer como el síndrome de Lynch o de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC), aunque éste no siempre se presenta en mujeres menores de 50 años, como se creía hasta el momento actual.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer de endometrio se encuentran en orden descendente de acuerdo a su riesgo relativo de asociación (57):

- Exposición a estrógenos exógenos
- Riesgo familiar o genético (Lynch II)
- Antecedente de cáncer de mama
- Obesidad
- Tamoxifeno
- Nuliparidad
- Edad avanzada
- Menopausia tardía
- Historia de esterilidad
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Menarquia temprana
- Síndrome de ovarios poliquísticos, ciclos anovuladores (58).

FACTORES PROTECTORES

Podemos incluir los anticonceptivos hormonales, gestágenos en forma depot o de liberación continua local con DIU levonorgestrel: Especialmente en pacientes con hiperestrogenismo secundario a anovulación crónica.

TIPOS HISTOLÓGICOS

Se distinguen dos tipos de tumores de acuerdo a diferencias epidemiológicas, clínicas, endocrinas y morfológicas de acuerdo a los criterios de Bokhman (59):

- A) Tipo 1: 60-70 % casos. Origen en hiperplasia endometrial. Hormonodependiente (exposición a estrógenos). Capacidad reproductiva disminuída. Inicio de menopausia después de los 50 años. Asociación a obesidad, hiperlipemia y diabetes mellitus. Buen pronóstico (predomino de bajo grado, 1 ó 2), invasión superficial miometrial, bajo potencial de diseminación ganglionar linfática, estadios iniciales al diagnóstico FIGO I-II y lenta evolución. El tratamiento de elección es quirúrgico. Responden a hormonoterapia (sensibilidad a progestágenos alta). Supervivencia a los 5 años del 86%. Presenta sobreexpresión de k-ras, y puede presentar mutaciones PTEN e inestabilidad de microsátélites.

- B) Tipo 2: 30-40 % casos. Postmenopausia, no hormonodependiente. Puede iniciarse en endometrios atróficos. Inicio de la menopausia antes de los 50 años. Alto grado tumoral (G3). Evolución más agresiva, invasión miometrial profunda, alto potencial de diseminación ganglionar linfática, estadios más avanzados al diagnóstico (FIGO III-IV) y con peor pronóstico (supervivencia a 5 años del 59%). Se debe estadificar de forma completa como el cáncer de ovario. Suelen precisar quimioterapia con una sensibilidad a progestágenos baja. Presenta sobreexpresión Her-2/neu y p53.

Aparte de la clasificación clínico-epidemiológica de Bokhman, tenemos una clasificación histológica de la OMS (2014) que clasifica los cánceres de endometrio en función de su histología:

- A) Un primer grupo equivalente al tipo I de Bokhman que engloba a los cánceres endometrioides y mucinosos con una alta expresión de receptores a estrógenos y/o progestágenos.
- B) Un segundo grupo equivalente al tipo II de Bokhman que engloba a los cánceres serosos y de células claras y no endometrioides de alto grado que presentan una baja expresión de receptores a estrógenos y/o progestágenos.
- C) Tumores neuroendocrinos
- D) Adenocarcinomas mixtos: cuando uno de los 2 componentes representa el 5% del tumor. Por definición son de alto grado.
- E) Carcinoma Desdiferenciado : En ocasiones los carcinomas indiferenciados se desarrollan a partir de carcinomas endometrioides de grado 1 o 2, y en estos casos se usa la denominación de Carcinoma Desdiferenciado; este es un tipo de tumor que puede asociarse a inestabilidad de microsatélites y a síndrome de Lynch. Son lesiones de muy mal pronóstico

El Carcinosarcoma (Tumores Müllerianos Mixtos Malignos) son carcinomas que presentan una transformación morfológica hacia sarcoma. Desde un punto de vista molecular, ese cambio está sustentado por la expresión de genes involucrados en la transición epitelio-mesénquima, de modo análogo a lo que ocurre en carcinomas sarcomatoides en otras localizaciones. En realidad, su historia natural depende esencialmente del componente epitelial, que a menudo es de alto grado, con un pronóstico y tratamiento asimilables al carcinoma de endometrio de tipo II.

Cada uno de los tipos de tumores se pueden clasificar en bajo, intermedio o alto grado de diferenciación en función del porcentaje de tumor sólido: G1 (<5%), G2 (6-50 %), G3 (>50%). El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido. Cuando la atipia citológica es desproporcionada a la complejidad arquitectónica, el grado se incrementa en un punto. Los carcinomas no endometrioides, es decir de tipo II (serosos, células claras y carcinosarcomas), determinan su grado por el aspecto nuclear y, por tanto, siempre deben considerarse de alto grado (G3).

Esta dualidad planteada ya por Bokhman en 1983, en base a datos exclusivamente epidemiológicos, se ha visto recientemente retada por la definición de cuatro tipos de tumor diferentes en función de las características genómicas, es decir las mutaciones genéticas, que podrían también llegar a diferenciarse por cambios inmunohistoquímicos, lo que nos llevaría a un nuevo paradigma en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio. Por tanto, según esta clasificación genética, se podría distinguir 4 grupos (60):

- A) POLE (ultramutado): suelen ser endometrioides, con un grado tumoral mixto y una progresión libre de enfermedad buena
- B) MSI (inestabilidad de microsatélites, hipermutado): MSI alta, suelen ser endometrioides, con un grado tumoral mixto y una progresión libre de enfermedad intermedia.
- C) Número de copias bajo (endometrioide): suele ser endometrioide, grado tumoral bajo y progresión libre de enfermedad intermedia.
- D) Número de copias alto (seroso-like): puede ser seroso, endometrioide y mixto, con grado tumoral alto y progresión libre de enfermedad mala. Se correspondería con el cáncer de endometrio tipo II de Bokhman.

LESIONES PRECURSORAS

El carcinoma endometrioide, y sus variantes, es frecuentemente precedido por lesiones proliferativas endometriales, que tradicionalmente han estado catalogadas en diferentes tipos de clasificaciones. La clasificación de la OMS de 2014, unifica estos sistemas de clasificación. Para ello, define dos tipos de lesiones:

- A) Hiperplasia sin atipia: es una proliferación glandular, sin atipia, que obedece a un estímulo estrogénico exagerado, con un riesgo de cáncer de endometrio incrementado en 3-4 veces.
- B) Hiperplasia atípica/Neoplasia Endometrioide Intraepitelial: caracterizada por un marcado incremento del volumen glandular, con una alteración citológica (atipia), significativa en relación al endometrio adyacente. Esta lesión, que es clonal desde un punto de vista molecular, se asocia a una mayor incidencia a cáncer de endometrio. Hasta el 30% de pacientes con el diagnóstico de Hiperplasia Atípica/Neoplasia Endometrioide Intraepitelial, en una biopsia, muestran focos de carcinoma endometrioide en la pieza de histerectomía, aunque el tumor suele ser de bajo grado y escasamente invasor.

CRIBADO POBLACIONAL

No existen estrategias de cribado poblacional eficientes y consensuadas, por lo que se debe insistir en la presencia de signos y síntomas de sospecha para el diagnóstico en estadios iniciales. En pacientes asintomáticas no se recomienda la realización de ecografía transvaginal (61).

En pacientes en tratamiento con estroprogestágenos y tamoxifeno no se ha demostrado que el cribado previo al tratamiento, ni durante éste, sea efectivo en reducir la mortalidad por cáncer de endometrio por lo que se recomienda la realización de biopsia endometrial sólo en caso de sangrado genital anómalo (62).

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con síndrome de Lynch, debido al alto riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio, sí que se recomienda un cribado anual con biopsia endometrial y ecografía transvaginal, a partir de los 35 años, o ante un cuadro de hemorragia uterina anómala, valorando la opción de histerectomía una vez cumplido el deseo genésico como veremos a los largo de este estudio.

DIAGNÓSTICO

Lo fundamental es el diagnóstico lo más precozmente posible a través de los signos y síntomas de sospecha. El principal signo de sospecha es el sangrado genital anómalo, sobre todo en pacientes postmenopáusicas o con factores de riesgo asociados.

Una vez establecida la sospecha se realizará una ecografía transvaginal que permite la medición del grosor endometrial. Se establece ahora un punto de corte de 3 mm para la realización de biopsia endometrial en la paciente sintomática (63).

El diagnóstico de confirmación es siempre anatomopatológico. Se recomienda la obtención de la biopsia endometrial mediante dispositivos de aspiración tipo cánula de Cornier. Si la biopsia endometrial no es satisfactoria o es negativa y persiste la clínica o es de alta sospecha, se recomienda realizar una histeroscopia diagnóstica (pero no de

primera elección) y biopsia dirigida o legrado uterino. Hay disponibles en la actualidad Kits basados en el análisis de expresión génica de biomarcadores que, combinados con el análisis de la biopsia de aspirado, tienen un alto VPN, mejorando la sensibilidad de la biopsia por aspirado sola.

ESTADIFICACIÓN

Es prioritario para orientar acerca de si la paciente es tributaria de tratamiento quirúrgico y permite hacer una valoración preterapéutica de la extensión de la enfermedad para adecuar la radicalidad de la cirugía. En base a los criterios de la FIGO la estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica, cuya última actualización es a partir de enero de 2010 (64, 65). La valoración preterapéutica de las pacientes podría permitir limitar la extensión de la cirugía basándose en factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva. Para la valoración de los factores de riesgo uterinos (tamaño, invasión miometrial, afectación estroma cervical, afectación del tercio uterino inferior) las pruebas de imagen recomendadas son la RMN y la ecografía transvaginal/transrectal, en función de la disponibilidad de cada centro. No existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas, habiendo claras diferencias interoperador, con una fiabilidad respecto al resultado anatomopatológico definitivo cercana al 85% en la mayoría de estudios, por lo que se recomienda la evaluación de los resultados de cada centro.

El estudio preoperatorio y de extensión incluye:

- Anamnesis: Identificación de factores de riesgo y de la comorbilidad asociada.
- Exploración: Estado general, ginecológica, vía de abordaje

- Analítica completa: Hemograma, bioquímica, coagulación
- Radiografía de tórax:
- Biopsia endometrial: tipo y grado histológico
- Ecografía abdominopélvica: valoración de tamaño, infiltración miometrial y del estroma cervical, anejos.
- TAC abdominopélvico: Enfermedad extrapélvica (tipo 2 y estadios avanzados tipo 1)
- RMN: Infiltración miometrial y cervical, adecuar campos de radioterapia
- PET-TAC: en recidivas
- CA 125: útil en el seguimiento y recidivas, sobre todo tipo 2.

Los sistemas de estadificación tienen dos objetivos principales: Proveer a los profesionales de una terminología estandarizada que permita la comparación de resultados entre centros y, por otro lado, permite la asignación de cada paciente a grupos pronósticos que requieren tratamientos distintos. La estadificación FIGO 2009 establece 4 estadios (64):

- Estadio I: confinado a cuerpo del útero.
 - A: No invasión del miometrio o menos de la mitad
 - B: Invasión del miometrio igual o superior a la mitad
- Estadio II: Invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero
- Estadio III: Extensión local y/o regional
 - A: Invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos
 - B: Afectación vaginal y/o parametrial

C: Metástasis en ganglios pélvicos y/o para aórticos

C1: Ganglios pélvicos positivos

C2: Ganglios para aórticos positivos con/sin ganglios pélvicos positivos

- Estadio IV: Invade mucosa de vejiga y/o recto y/o metástasis a distancia

A: Invade mucosa vesical y/o rectal

B: Metástasis a distancia, incluidas intraabdominales y/o ganglios inguinales.

Los factores adicionales de mal pronóstico (5 de los cuales están incluidos en la estadificación) son (57):

- Edad superior a 60 años
- Infiltración miometrial > 50%
- Alto grado histológico (G3 tipo 1 y todos los tipos 2)
- Infiltración del espacio linfovascular
- Tamaño tumoral: mayor de 2 cm
- Afectación del 1/3 inferior del útero
- Afectación ganglionar
- Afectación del estroma cervical
- Extensión extrauterina

TRATAMIENTO

A) Cáncer de endometrio tipo 1

Está basado en la cirugía siguiendo los criterios de estadificación de la FIGO. En todas las pacientes histerectomía extrafascial + doble anexectomía. Las linfadenectomías pélvicas y para aórticas se realizarán con fines de estadificación y permite clasificar las pacientes en grupos de riesgo para poder decidir el tratamiento adyuvante adecuado (en estadios avanzados de forma sistemática, y en estadios iniciales en función de factores pronósticos y de riesgo, pudiendo obviarse en estadio IA G1-G2) y puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes. La afectación ganglionar en estas pacientes se da en el 14% de las mismas, y sólo afecta a la región aorto-cava de forma exclusiva en menos de un 3% de los casos (66). El estudio del ganglio centinela en cáncer de endometrio no está en la actualidad validado de forma consensuada para su aplicación y se recomienda su realización sólo dentro de protocolos de investigación. Se incluirán a pacientes con cáncer de endometrio estadios I y II y cirugía planificada por laparoscopia.

El abordaje laparoscópico ofrece los mismos resultados que la cirugía abierta con las ventajas de la laparoscopia, especialmente en el subgrupo de pacientes con comorbilidad asociada, que es bastante frecuente en las pacientes afectas de cáncer de endometrio. Por ello se recomienda su uso como vía de abordaje de primera elección debido a su efectividad demostrada en estudios aleatorizados con seguimiento a largo plazo (67).

En pacientes inoperables por criterios médicos se ofertarán opciones de tratamiento radioterápico, si bien los resultados en cuanto a supervivencia no son equiparables a la

cirugía. En casos en que éste sea desestimado, puede ofertarse tratamiento hormonal paliativo

El tratamiento adyuvante se basará en radioterapia (externa y/o braquiterapia) y quimioterapia según estadios y grupos de riesgo, de acuerdo a los nuevos grupos de riesgo para guiar el uso del tratamiento adyuvante de la ESMO (bajo riesgo, intermedio, alto-intermedio, alto, avanzado y metastásico).

La radioterapia tiene efecto sobre el control local y regional de la enfermedad, estando indicada para los casos de intermedio y alto riesgo de recidiva, teniendo impacto sobre el periodo libre de enfermedad pero no sobre la supervivencia global en los estadios iniciales. Su uso en los casos de bajo riesgo se recomienda restringirla en función de factores pronósticos para conservar una herramienta terapéutica efectiva en los casos de recidiva loco-regional (68).

La indicación de radioterapia viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. Además hay que considerar otros factores de riesgo menores como son la edad > 60 años, presencia de infiltración linfovascular, tamaño > 20 mm o afectación del 1/3 inferior del útero.

La quimioterapia adyuvante tras cirugía primaria aumenta la supervivencia hasta en un 25% respecto a la radioterapia en cáncer de endometrio estadios III y IV. La quimioterapia tras radioterapia adyuvante, puede considerarse ante estadios con alto riesgo de recidiva. En estadios IIIC y IV tras cirugía citorreductora, debe efectuarse prioritariamente adyuvancia con quimioterapia (69).

En cuanto a la hormonoterapia, no se recomienda el uso de progestágenos en el tratamiento adyuvante puesto que no ha demostrado su efecto protector ante la aparición de posibles recidivas. Los gestágenos son una opción en tratamiento primario en paciente clínicamente inoperable o que no desea someterse a tratamiento quirúrgico, y en el tratamiento de la recidiva cuando el tumor es bien diferenciado y/o expresa receptores hormonales con respuestas objetivas del 25% (70, 71).

En pacientes jóvenes con deseo genésico se puede plantear tratamiento conservador con gestágenos a alta dosis y/o DIU liberador de levonorgestrel en casos de adenocarcinoma endometrioide grado I sin sospecha en estudio de imagen de infiltración miometrial. Se realizaran controles trimestrales con biopsia endometrial, histeroscopia y ecografía transvaginal. Una vez cumplido el deseo genésico, se recomienda completar el tratamiento con histerectomía total y anexectomía bilateral. La duración de los tratamientos se ha propuesto entre 6 meses y dos años. Si no hay respuesta objetivada en dos biopsias consecutivas se valorará tratamiento quirúrgico (72, 73, 74, 75).

B) Cáncer de endometrio tipo 2

Se recomienda una estadificación completa que incluirá además, con respecto al cáncer de endometrio tipo 1, omentectomía y biopsias peritoneales (a veces también apendicectomía) en todos los estadios de la enfermedad.

Son siempre tributarios de quimioterapia adyuvante por el alto riesgo de recidiva local y a distancia.

En algunos casos es recomendable asociar radioterapia (braquiterapia +/- radioterapia externa).

En pacientes en estadios avanzados con carcinomatosis en los que la cirugía primaria óptima no es factible, existe la opción de tratar a la paciente con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo.

C) Paciente joven

El diagnóstico de un cáncer de endometrio en edad reproductiva es un problema cada vez más frecuente ante el retraso en la edad de la primera gestación en el mundo occidental. Un 5-6% de pacientes con cáncer de endometrio se diagnosticarán entre los 35-44 años y hasta un 1.6% entre los 20-34 años. Ofertar a este grupo de pacientes la opción de un tratamiento conservador que permita completar su deseo genésico es un reto. La paciente joven tiende a ser diagnosticada en estadios iniciales y de tumores de bajo grado, con buen pronóstico. La supervivencia a cinco años de estas pacientes alcanza el 99% con tratamiento quirúrgico. Sólo se ofertará la opción de tratamiento conservador a pacientes que muestren un fuerte deseo genésico, que acepten los riesgos de la preservación uterina y que estén dispuestas a un cumplir unas pautas de seguimiento intensivo. Las pacientes deben saber que una vez completado su deseo genésico, o bien si éste fracasa, o ante la recidiva de la enfermedad, que la realización de una histerectomía (con o sin anexectomía) está recomendada. Sólo se recomienda ofertar tratamiento conservador en casos de adenocarcinoma endometriode grado 1 sin sospecha, en los estudios de imagen y pruebas realizadas, de infiltración miometrial. Se recomienda el uso de progestágenos orales de forma continuada. El uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (20 mcg/día) o progesterona (65 mcg/día) se ha estudiado con buena respuesta. Se recomienda seguimiento trimestral de las pacientes

con biopsia con cánula de Cornier o legrado y ecografía para valoración de endometrio y anejos. La histeroscopia es una opción de seguimiento aceptable para ver respuesta endometrial y toma de biopsias. Si a los nueve meses de tratamiento persiste enfermedad, se recomienda finalizar el tratamiento médico y ofertar tratamiento quirúrgico. En casos seleccionados, se puede prolongar el tratamiento hasta doce meses.

La progresión de la enfermedad incluso en pacientes que no responden a tratamiento es infrecuente y la recidiva de la enfermedad suele ser en forma de lesiones de bajo grado limitadas a endometrio. La respuesta completa a tratamiento alcanza alrededor del 75% de los casos. La tasa de recidivas en pacientes con respuesta completa, aún con tratamiento de mantenimiento, alcanza el 40-45% de los casos. La tasa de embarazos en estas pacientes alcanza hasta el 75% con alrededor de un 65% de recién nacidos vivos. El uso de técnicas de reproducción asistida no parece empeorar el pronóstico ni aumenta el riesgo de recidiva ni afectación ovárica. Se recomienda completar el tratamiento y realizar tratamiento quirúrgico: una vez completado el deseo genésico de la paciente o cuando ésta haya decidido no tener hijos, en caso de persistencia de la enfermedad tras 9-12 meses de tratamiento o en caso de recidiva durante el seguimiento (76, 77, 78, 79, 80, 81).

SEGUIMIENTO

No hay estudios controlados que avalen el seguimiento, ni que estos controles mejoren la supervivencia de las pacientes. Se recomienda además diferenciar el seguimiento en función de grupos de riesgo y subtipos histológicos.

Se recomienda insistir a las pacientes en la adquisición de hábitos de vida saludable, con incidencia en la dieta y el ejercicio físico regular, intentando evitar el sobrepeso (82).

Debe informarse a la paciente de los posibles signos de recidiva: sangrado genital, detección de una masa en región pélvica, distensión abdominal persistente, dolor local persistente en la región pélvica, cansancio, estreñimiento persistente de nueva aparición y pérdida de peso inexplicada.

El seguimiento suele incluir exploración física y pélvica con tacto vaginal y/o rectal, (semestral los primeros 2 años y posteriormente anual hasta los 5 años en bajo riesgo y cada 3-6 meses los 2 primeros años y cada 6-12 meses hasta los 5 años en alto riesgo). Además una analítica completa anual (que incluirá Ca 125 en cáncer de endometrio tipo 2 sobre todo si estaba elevado en el momento del diagnóstico). Otras pruebas de imagen se realizarán sólo en función de hallazgos específicos (se puede valorar radiografía de tórax y TAC en las pacientes de alto riesgo). La citología de cúpula vaginal para el diagnóstico de recidivas no ha demostrado ninguna eficacia ni impacto en cuanto a la supervivencia global de las pacientes, al igual que la realización de ecografías seriadas o pruebas de imagen en ausencia de signos o síntomas de recidiva, por lo que no se recomienda su uso rutinario en el seguimiento de las pacientes. Cualquier lesión sospechosa en cúpula vaginal deberá ser biopsiada (57).

RECIDIVAS

El tratamiento de la recidiva en el cáncer de endometrio tipo 1 vendrá marcado por tres factores: recidiva local o a distancia, tratamiento radioterápico previo y el estado físico de la paciente. En el cáncer de endometrio tipo 2 se debe individualizar en cada caso asemejándose al protocolo terapéutico aplicado para las recidivas del cáncer epitelial de ovario

Las recidivas locales y regionales pélvicas que han recibido previamente radioterapia se pueden tratar con citorreducción quirúrgica mientras que las que no han recibido irradiación pélvica se pueden tratar con radioterapia pélvica y braquiterapia. Las recidivas abdominales, peritoneales o a distancia precisan de tratamiento sistémico (quimioterapia y hormonoterapia) (57).

1.3 CÁNCER DE ENDOMETRIO Y SÍNDROME DE LYNCH

INTRODUCCIÓN:

En diversos estudios se ha observado que el síndrome de Lynch es responsable del 2,35 % de la totalidad de los cánceres de endometrio y en mujeres menores de 50 años hasta de un 34% (1, 7, 8, 20, 43). Así, en pacientes con síndrome de Lynch y portadores de mutaciones MHL1 y MSH2, se ha visto que la incidencia de cáncer de colon es del 68% y de cáncer de endometrio del 62% (2, 3). Si se separa por sexos, se observa una incidencia de cáncer de colon del 83% para varones y del 48% para las mujeres, en las que existe un substancial riesgo más elevado de cáncer de endometrio que de cáncer de colon (2). Sin embargo, el propio nombre de cáncer de colon no polipósico hereditario parece reducir la importancia de los cánceres no colónicos lo que crea un dilema de salud pública. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio a la edad de 70 años es de un 42-60%. Se suelen presentar a una edad media 10 años menor que los casos esporádicos (2). Su pronóstico es relativamente bueno, con una supervivencia a los 10 años de aproximadamente el 80%. Sin embargo una proporción importante de las pacientes precisarán radioterapia y/o quimioterapia (12, 83).

Por ello, cuando se diagnostique un cáncer de endometrio en una mujer a una edad inferior a los 50 años se deberá considerar la posibilidad de que la paciente sea portadora de un síndrome de predisposición familiar al cáncer como el síndrome de Lynch (57).

FACTORES DE RIESGO:

Se ha podido observar que hasta el 10% de los cánceres de endometrio son hereditarios, y dentro de ello tiene una gran importancia el diagnóstico de síndrome de Lynch. Se han identificado como factores de riesgo para cáncer de endometrio en pacientes que podrían beneficiarse de screening para síndrome de Lynch los siguientes (7, 12):

- 1) Bajo IMC
- 2) Edad < 50 años
- 3) Historia familiar presente

De todos ellos la edad al diagnóstico se ha considerado la que tiene el más alto valor predictivo positivo para defectos en MMR (riesgo 9-18% en cánceres endometrio < 50 años). Además se ha visto que hasta el 34% de tumores de endometrio < 50 años presentaron pérdida de uno o más proteínas MMR en IHQ y requirieron por tanto un estudio más amplio (84).

La presencia de tumores sincrónicos/metacrónicos es otro tema importante a tratar. El 51% de las mujeres con tumores metacrónicos presentaron primero un cáncer ginecológico. El número medio de años transcurridos entre un tumor primario ginecológico y un cáncer colorrectal fue de 11 años (9, 26, 84). Por ello, es importante realizar el cribado de síndrome de Lynch en estas pacientes con tumores ginecológicos, puesto que dado el periodo de latencia se podría comenzar con un cribado efectivo para cáncer de colon.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de síndrome de Lynch en pacientes con cáncer de endometrio es importante para prevenir el desarrollo de tumores posteriores, la realización de cribados adecuados para los mismos (cáncer de colon por ejemplo) y una herramienta fundamental para la supervivencia de sus familiares (4).

La **IHQ** es una buena herramienta para identificar síndrome de Lynch en pacientes con cáncer de endometrio. El diagnóstico de Lynch requiere de la identificación de pérdida de inmunorreactividad para alguno de los genes responsables (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) mediante inmunohistoquímica en tejido tumoral y/o la identificación de inestabilidad de microsatélites en DNA tumoral en comparación con DNA de tejido normal. Si se observa una u otra de estas alteraciones es conveniente realizar estudio mutacional del gen que muestra pérdida de expresión en el tejido tumoral (4).

Walsh identificó retrospectivamente mediante IHQ hasta un 18% de síndromes de Lynch en mujeres menores de 50 años con cáncer de endometrio pero sólo un 23% de esas pacientes cumplían los criterios de Amsterdam II (24). Matthews sin embargo identificó mediante IHQ un 34% de síndromes de Lynch en mujeres < 50 años con cáncer de endometrio (85). Lu demostró hasta un 9% de mutaciones germinales en MLH1, MSH2 o MSH6 en mujeres con cánceres de endometrio menores de 50 años, lo cual es más elevado que el 2,3% de síndromes de Lynch que se habían visto en los cánceres de endometrio en la población general a cualquier edad (86, 87). Por ello se determina que la realización de IHQ en todos los cánceres de endometrio en pacientes menores de 50 años es una herramienta factible y sensible.

Como consecuencia de ello, se ha propuesto revisar las guías **Bethesda** para poder incluir los test MSI en mujeres que presenten cáncer de endometrio antes de los 50 años. Sin embargo, los datos más recientes sugieren que la edad de 50 años como punto de corte puede ser demasiado baja. Hampel (1) estudió que la edad media de cáncer de endometrio en pacientes con síndrome de Lynch era de 54.1 años y Goodfellow (88) de 54.8 años (71% de las pacientes > 50 años), mientras que la edad media en cánceres de endometrio en la población general es de 68 años. Por tanto si el punto de corte hubiera estado en los 50 años, el 69% de las pacientes se habrían perdido. Por ello, aunque los estudios más antiguos establecían una edad media de 48 años, la tendencia actual es que el diagnóstico de cáncer de endometrio en pacientes con síndrome de Lynch se suele realizar por encima de los 50 años.

Se ha visto además que los cánceres de endometrio en síndromes de Lynch resultan más comúnmente de mutaciones en **MSH6** (riesgo acumulativo de cáncer de endometrio sustancialmente exagerado (16-71%) con respecto a los otros, seguido por MSH2 (21-49%), MLH1 (20-54%) y PMS2 (15%)) (6, 24, 83, 84). Estas mutaciones en MSH6 se caracterizan porque los cánceres ocurren a una edad más tardía y confieren un cuadro clínico menos severo (20). Hendricks examinó a familias con MSH6 y descubrió que el riesgo de cáncer de endometrio era 2 veces más elevado que con respecto a las otras mutaciones y que a los 70 años el riesgo era del 71%, mucho más elevado que para cáncer de colon (89). Además se ha observado una baja tasa de **receptores de estrógenos** y especialmente **de progesterona** en este tipo de cánceres de endometrio. Rubio et al también identificaron la mutación MSH-6 como la más prevalente en mujeres con síndrome de Lynch y cáncer de endometrio (90).

Con respecto a la **localización** de los cánceres de endometrio, Westin determinó que hasta un 29 % de los cánceres de endometrio que estaban situados en el **segmento uterino inferior** presentaban síndrome de Lynch por lo que el cribado en estas pacientes debería ser considerado (91).

Llegando a la **evolución** de estos tumores, en un principio se creía que podrían evolucionar más lentamente y con menor invasión del espacio linfvascular y no se observaron diferencias con respecto a la invasión miometrial profunda. Determinados autores veían cánceres con un menor estadio de la FIGO, aunque no estadísticamente significativo (20). Por el contrario, otros autores posteriores sí que han observados mayor estadio tumoral y grado de la FIGO (la mayoría en estadio I pero para algunos autores hasta el 22% en estadio II o superior), mayor tasa mitótica y mayor invasión miometrial (7, 24, 83). Parece que los tumores MSI negativos presentan un peor pronóstico que los MSI positivos.

En cuanto a la **supervivencia** son necesarios estudios a largo plazo para observar la influencia que podría tener en estos cánceres de endometrio, pero la principal ventaja de los programas de supervivencia parece ser la identificación de lesiones precursoras (12, 15). Además, parece que la presencia de cánceres de ovario sincrónicos no afecta a la supervivencia (7).

En la **anatomía patológica**, al contrario que en los cánceres de colon, no se ha podido ver ningún aspecto que los permita diferenciar de los cánceres de endometrio no asociados a síndrome de Lynch. Sin embargo, la presencia de infiltración tumoral de linfocitos y linfocitos peritumorales se han mostrado como predictores independientes de MSI y algunos autores sí que han observado al igual que en el cáncer de colon, la presencia de infiltración tumoral de linfocitos. También hay cierta controversia acerca de si el tipo endometroide es o no más frecuente entre estas pacientes (6, 7, 9, 83). Se ha visto que el tipo no endometroide se encuentra más frecuentemente en mutaciones MSH2 y se encuentre en proporción más baja que la población general (aunque esto es discutido) mientras que los endometrioides parecen tener un curso más agresivo y se asocian más frecuentemente con hipermetilación del promotor MLH1, los cuales suelen ser tumores de más alto grado y ser del tipo no diferenciado. Parece ser que los tumores de células claras son raros y no se han encontrado tumores serosos (92).

La presencia de **tumores sincrónicos** es más frecuente con el **cáncer de ovario**, en aproximadamente un 7-8% de los casos, aunque llega al 25 % para algunos autores (9, 25, 26).

CRIBADO:

Como hemos comentado, las mujeres que presentan una mutación germinal para síndrome de Lynch tienen un 20-70% de riesgo para cáncer de endometrio y por ello deberían realizar un cribado de cáncer de endometrio. Esto permite detectar y tratar lesiones preneoplásicas y tumores en fases precoces, lo que constituye la principal contribución a mejorar el pronóstico y a la supervivencia de estos cánceres de endometrio. Por ello, debería ser ofertado un cribado de cáncer de endometrio a las pacientes con síndrome de Lynch, discutiendo los pros (identificación de lesiones precursoras e identificación de cánceres en estadios más tempranos, aunque esto ultimo no ha sido demostrado) y contras (carga psicológica, morbilidad). Sin embargo, debido a la falta de evidencia del beneficio del mismo, deberían realizarse ensayos clínicos en este contexto.

Con respecto a las **lesiones preneoplásicas** han sido poco estudiadas en relación al síndrome de Lynch. Sin embargo, la mutación de algunos de los genes reparadores del síndrome de Lynch se ha identificado en el 7% de los endometrios normales, el 40% de las hiperplasias simples, el 100% de las hiperplasias complejas sin atipia y el 92% de las hiperplasias complejas con atipia. Por tanto, sugiere que en el síndrome de Lynch contrariamente a la población general, las hiperplasias complejas con o sin atipia son importantes como lesiones precursoras de cáncer de endometrio (8, 93).

El beneficio de evaluar la pérdida de expresión de los genes reparadores en las lesiones preneoplásicas todavía no se ha determinado. En un estudio se evaluaron 112 biopsias endometriales compatibles con lesiones preneoplásicas de cáncer de endometrio. De ellas el 4,5% presentaron la pérdida de expresión de proteínas MMR (la mayoría (80%) un déficit de MLH1 y el restante 20% de MSH6) (8).

La sociedad de ginecología oncológica (**SGO**) ha publicado en 2007 y posteriormente revisado por la FIGO en 2013 unas **recomendaciones de riesgo** para presentar tumores ginecológicos. Esto es especialmente útil en mujeres con historia familiar desconocida o aquellas en las que a las familiares se les realizó una histerectomía y ooforectomía por otras causas antes de la edad de riesgo de cánceres asociados al síndrome de Lynch. Se pueden diferenciar dos grupos de sospecha clínica que indicarían el nivel de utilidad o recomendación de efectuar dicho diagnóstico confirmativo de Lynch en función del riesgo de confirmación final (94):

1) Pacientes con 20-25% de riesgo de síndrome de Lynch y en las que es fuertemente recomendado realizar estudio genético:

A) Familias que cumplan criterios de Amsterdam revisados

B) Pacientes con cánceres sincrónicos o metacrónicos colorrectal y endometrial u ovárico, con el primer cáncer diagnosticado antes de los 50 años.

C) Pacientes con un cáncer colorrectal o endometrial con evidencia de una alteración en la reparación del DNA (inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de MLH-1, MSH-2, MSH-6 o PMS-2).

D) Pacientes con familiares de 1º ó 2º grado con una mutación conocida en los genes reparadores

2) Pacientes con 5-10% de riesgo de síndrome de Lynch y en las que puede ser útil realizar test genéticos:

A) Pacientes con cáncer colorrectal o endometrial antes de los 50 años.

B) Pacientes con cáncer endometrial y/u ovárico y un tumor asociado a síndrome de Lynch sincrónico o metacrónico.

C) Pacientes con cáncer colorrectal o endometrial a cualquier edad con 2 o más familiares de 1º o 2º grado diagnosticados con un tumor asociado a síndrome de Lynch a cualquier edad.

D) Pacientes con un familiar de 1º ó 2º grado que cumpla los anteriores criterios.

Grupo 1. Riesgo del 5-10% de Lynch. Resulta <i>útil</i> la evaluación del riesgo genético específico	Grupo 2. Riesgo del 20-25% de Lynch. Resulta <i>recomendable</i> la evaluación del riesgo genético específico
Cáncer de endometrio o colon, diagnosticadas antes de los 50 años.	Cáncer de endometrio o colon, que cumplen los criterios de Amsterdam revisados: <ul style="list-style-type: none"> • Al menos tres familiares con cánceres asociados al síndrome de Lynch (colo-rectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) in un mismo linaje. • Un individuo afectado debe ser familiar de primer orden de los otros dos. • Al menos dos generaciones sucesivas han de estar afectadas. • Al menos un cáncer asociado al síndrome de Lynch ha de ser diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer de endometrio u ovario con un cáncer de colon (u otro cáncer asociado al síndrome de Lynch) sincrónico o metacrónico, a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de endometrio y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Cáncer colo-rectal o endometrial diagnosticado a cualquier edad, con dos o más familiares de primer o segundo orden con tumores asociados al síndrome de Lynch a cualquier edad.	Cánceres sincrónicos o metacrónicos de ovario y colo-rectal, con el primer cáncer habiendo sido diagnosticado antes de los 50 años.
Un familiar de primer o segundo orden que cumple los criterios anteriores.	Un cáncer colorectal o endometrial con evidencia de una alteración en la reparación del DNA (inestabilidad de microsátélites o pérdida de expresión de MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2).
	Un familiar de primer o segundo orden con una mutación conocida en un gen de reparación del DNA.

Soslow (95) ha establecido un algoritmo para detectar pacientes con cáncer de endometrio con alto riesgo para síndrome de Lynch basado en la morfología tumoral y factores epidemiológicos. Así la IHQ para proteínas MMR se realizaría en:

- 1) Todos los cánceres de endometrio en mujeres < 50 años
- 2) Cánceres de endometrio con infiltración tumoral de linfocitos y linfocitos peritumorales (sugestivos de MSI)
- 3) A criterio del médico responsable.

Siguiendo este algoritmo, de 375 histerectomías por cáncer de endometrio, se analizaron mediante IHQ a 80 que cumplían estos criterios (y por tanto de alto riesgo para síndrome de Lynch). De ellos 36 mostraron pérdida de 1 o más proteínas de genes reparadores (45%).

Las **guías danesas** recomiendan cribado para cáncer de endometrio en aquellas pacientes que presentan mutación en los genes reparadores y a aquellas que proceden de familias que cumplen criterios para síndrome de Lynch (Amsterdam I o II). El cribado incluiría revisión ginecológica bianual y ecografía transvaginal empezando a los 25 años de edad. Se observa además que la incidencia de cáncer de endometrio es hasta 10 veces mayor que portadoras de mutaciones MMR que en aquellas que cumplen criterios de Amsterdam o pertenecientes a familias con criterios de Amsterdam positivos pero con diagnóstico de confirmación genético molecular (96).

Sin embargo, se han publicado estudios que cuestionan la eficacia de un cribado precoz en estas pacientes. Stuckless et al, en 2013, publica un estudio retrospectivo sobre el seguimiento ginecológico en mujeres con mutación en MSH2 y concluye que el

seguimiento no desembocó en una detección de cáncer ginecológico en estadio más temprano (97).

¿Cómo realizar el cribado?

Parece que el realizar el cribado basado en la historia personal y familiar resulta inadecuado puesto que muchas pacientes no serían de ese modo identificadas. En la actualidad tanto los test MSI como la IHQ son usados como cribado primario en cáncer de colon para determinar que individuos requieren consejo genético y un análisis más exhaustivo. La **IHQ** es un método eficiente y no caro para realizar el cribado de tumores con riesgo para deficiencia en los genes reparadores. Y la IHQ no es solamente tan exacta como los test MSI sino que probablemente coste-efectiva también. Además, en el caso del cáncer de endometrio, al ser la mutación en MSH6 la más prevalente y el bajo valor predictivo positivo de los test MSI en MSH6, parece lógico considerar la IHQ más que los test MSI en el cribado primario de síndrome de Lynch en pacientes con cáncer de endometrio (1, 6, 20, 98). Además, los test MSI muestran una carencia a la hora de detectar los casos de hipermetilación el promotor MLH1 (que constituye hasta el 50% de los cánceres de colon esporádicos y el 17-30% de los cánceres de endometrio, aunque para otros autores su presencia en el cáncer de endometrio es rara) (3, 9). Con respecto a la mutación BRAFV600E hay controversias. Mientras que algunos autores han encontrado tasas muy bajas en cánceres de endometrio, otros autores la han identificado hasta en el 41%, por lo que se precisa más estudios para ver si al igual que en el cáncer de colon el realizar el test para esta mutación podría resultar útil en los cánceres de endometrio (3, 4).

Basado en la **IHQ**, la sociedad de ginecología oncológica (**SGO**), ha publicado un **algoritmo** factible y eficiente para la realización de un **cribado prospectivo** de todos los pacientes con cáncer de endometrio menores de 60 años. Además este algoritmo no

precisa que un médico estime el riesgo del paciente para síndrome de Lynch y elimina que las familias tengan que cumplir los rigurosos criterios de Amsterdam.

Así de los 40.000 nuevos casos de cánceres de endometrio diagnosticados en USA cada año, 20.000 tendrían menos de 60 años. Si se realizara IHQ para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 a esas 20.000 pacientes, encontraríamos una IHQ anormal en 4000 que pasarían a estudio genético. De las 16.000 restantes con IHQ normal, seleccionaríamos 800 que serían aquellas con una fuerte historia familiar (2 o más familiares de 1º ó 2º grado con cáncer de endometrio) o bien una clínica compatible con síndrome de Cowden (presenta un conocido riesgo incrementado de cáncer de endometrio). En total, 4800 pacientes serían derivadas a estudio genético (3, 6, 9, 26, 40).

Walsh propuso un cribado basado en IHQ (MLH1, MSH2 y MSH6) para proteínas MMR seguido por test MSI y evaluación de metilación del promotor MLH1 en población seleccionada (no así la historia familiar que no se encontró útil). Siguiendo estos criterios, determinaron la presencia del síndrome de Lynch en los 2 grupos de población ginecológica de Bethesda: 12% cánceres de endometrio < 45 años y 14% de los que presentaban tumores sincrónicos endometrio-ovario. Vieron una alta concordancia entre proteína MMR ausente por IHQ y la presencia de MSI-H por lo que concluyó que los test MSI no eran necesarios en estos casos. Además, propone añadir PMS2 al panel de anticuerpos en la IHQ porque podría de esa manera incrementar la sensibilidad en predecir mutaciones en MLH1 hasta el 92 % (ya que MLH1 dimeriza con PMS2). Además, la IHQ es mejor que los test MSI para identificar las mutaciones MSH6. Sin embargo, el uso exclusivo de la IHQ podría perder casos puesto que la concordancia de la IHQ y los test MSI es del 92%. Además, se ha demostrado útil el añadir el estudio de la metilación del promotor MLH1 especialmente en los casos de tumores sincrónicos. No así se ha visto utilidad en el estudio del BRAFV600E (9).

Otra propuesta sería la de realizar un cribado anual de cáncer de endometrio desde los 30-35 años o 5-10 años antes del diagnóstico de cáncer de endometrio más temprano en

la familia y hasta el momento de la histerectomía, el cual debería comprender **aspirado endometrial y ecografía transvaginal** (y opcionalmente CA 125) lo que en un principio permitiría detectar lesiones premalignas y un diagnóstico en estadios tempranos. Sin embargo, la evidencia no muestra beneficio en la supervivencia mediante este cribado y además no parece presentar una sensibilidad adecuada, por lo que serían necesarios más estudios (25, 99). Además, la eficacia de ambas pruebas en mujeres jóvenes y asintomáticas no ha sido todavía estudiada y tampoco está demostrada la evolución de lesiones premalignas (hiperplasia compleja atípica) a cáncer de endometrio en estas pacientes (8, 96). Por ello, debido a la falta de consenso en las guías y al elevado riesgo de cáncer de endometrio que presentan estas pacientes, muchos especialistas optan por realizar el cribado en esta población. Además el hecho de que el cáncer de endometrio se presente en estas mujeres en etapa premenopáusica, hace que los síntomas de sangrado uterino anormal sean menos evidentes que en mujeres postmenopáusicas.

Un razonable cribado parece ser ecografía transvaginal a todas las mujeres con síndrome de Lynch seguido de aspirado endometrial en aquellas que presentan ecografía anormal, clínica (alteraciones menstruales), marcadores tumorales anormales y todas las mujeres a partir de los 40 años (57). Es desconocido como este cribado mejorará la supervivencia de esta enfermedad. Tampoco hay consenso en cuanto a los intervalos entre controles, variando según los estudios entre 1 y 3 años. Un estudio reciente valoró espaciar el intervalo de cribado para la realización de biopsia endometrial de 1 a 2 años y demostró que era igualmente efectivo y que no presentó ningún caso de cáncer de endometrio en el período de intervalo. De esa manera se podría realizar cribado conjunto de cáncer de endometrio y colon cada 2 años, pudiendo realizar la colonoscopia y la biopsia de endometrio bajo sedación en el mismo acto (12, 100). Además, este estudio demostró que la mayoría de los cánceres de endometrio que detectó fueron en pacientes que presentaban un grosor endometrial normal en ecografía, por lo que la biopsia endometrial por aspiración ha demostrado ser superior a la ecografía en la detección de dichas lesiones. Por ello, proponen únicamente la realización de biopsia endometrial como cribado de cáncer de endometrio, pero seguirán

usando la ecografía para la detección de masas anexiales, a pesar del bajo rendimiento que presenta para el cribado de cáncer de ovario.

Aunque todavía no se ha llegado a un consenso sobre la detección inmunohistoquímica de la proteína MMR del síndrome de Lynch en el cáncer de endometrio, un número cada vez mayor de instituciones ha adoptado protocolos universales de detección similares a los utilizados para el síndrome de Lynch en el cáncer colorrectal. Aunque todavía no se ha dilucidado la relación costo-efectividad de la detección universal del síndrome de Lynch en cáncer de endometrio, el cribado universal inmunohistoquímico puede ser actualmente un enfoque razonable para la detección de síndrome de Lynch (101).

En algunos casos, el cáncer de endometrio es el primer tumor manifiesto del contexto Lynch (tumor centinela), recomendando un control exhaustivo sobre la aparición de otros tumores especialmente previsibles como el cáncer de colon. La guía ESMO-ESGO-ESTRO de Cáncer de Endometrio recomienda valorar la inmunorreactividad de los genes reparadores del DNA (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) en todos los cánceres de endometrio de mujeres de menos de 70 años, que tengan historia familiar o personal de tumores asociados al síndrome de Lynch, con tumores simultáneos en el ovario, o cuando el tumor tenga rasgos microscópicos sospechosos (alto grado histológico, linfocitos intratumorales, localización en el segmento inferior) (57).

MANEJO:

La **histerectomía y ooforectomía** pueden ser consideradas cuando los deseos genésicos están cumplidos (recomendado entre otras por las guías NCCN) y hay

estudios que demuestran que hay una significativa reducción de cáncer de endometrio y ovario (previene el 100% según algunos autores, aunque hay descritos casos aislados de cáncer peritoneal primario) entre quienes se realizó cirugía profiláctica con respecto a las que no se les realizó (25, 102). En un estudio en el que se compararon ambas estrategias no se vio ningún tumor en las que se realizaron cirugía profiláctica mientras que en las que no se la realizaron se vio un 33% de cáncer de endometrio y un 5,5% de cáncer de ovario (12, 103). Además, el hecho de realizar la cirugía completa prevendrá metástasis en ovario así como segundos tumores ginecológicos primarios. Sin embargo su beneficio en la supervivencia de esta estrategia sobre el cribado no ha sido aún demostrado (25, 96).

¿Pero cual sería la edad idónea para realizarla? Chen propone la edad de 30 años pero puede parecer algo precoz teniendo en cuenta las consecuencias de la cirugía (infertilidad, síntomas vasomotores, atrofia urogenital y osteoporosis) (11, 104). En cualquier caso, habría que tener en cuenta el manejo de los síntomas menopáusicos mediante el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS), puesto que parece que la menopausia inducida quirúrgicamente se asocia más a menudo con síntomas vasomotores más significativos comparada con la menopausia fisiológica (41). Actualmente no hay definida ninguna edad y se acepta como la ideal cuando los deseos genésicos están cumplidos (12).

Kwon realizó un análisis coste-efectividad de 5 estrategias (11):

- 1) No prevención (no cribado ni cirugía profiláctica)
- 2) Cirugía profiláctica a los 30 años
- 3) Cirugía profiláctica a los 40 años
- 4) Cribado anual desde los 30 años con biopsia endometrial, CA 125 y ecografía transvaginal.
- 5) Cribado anual desde los 30 años hasta los 40 años en que se realiza cirugía profiláctica.

En estos 2 últimos casos, si el cribado es anormal (CA 125 elevado y ecografía transvaginal o biopsia endometrial anormal) se realizará la cirugía.

Este grupo de estudio vio que la estrategia nº 2 tenía la más alta esperanza de vida sin ajustar por edad (a expensas de pérdida de calidad de vida) mientras que la nº 5 tenía la más alta esperanza de vida ajustada por edad. La nº 4 fue más costosa y menos efectiva que la nº 2 pero la nº 3 fue una alternativa costo-efectiva con respecto a la nº 2. Por tanto la duda se encontraba entre las estrategias nº 3 y 5. Sin embargo, la nº 5 se mostró menos costo-efectiva debido a que el cribado durante esos 10 años es costoso y su sensibilidad debe ser mejorada. Como consecuencia de ello, parece que la opción más razonable es la cirugía profiláctica a partir de los 40 años (ideal antes de los 42 años) ya que, aunque el cribado podría añadir un beneficio adicional, es a cuenta de un coste considerable. Por tanto, debido a alto riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, a la importante proporción de mujeres que morirían de ello, la morbilidad asociada al tratamiento y la efectividad de la cirugía profiláctica, ésta debería ser siempre ofrecida a las pacientes cuando han cumplido sus deseos genésicos discutiendo los pros (prevención de cáncer de endometrio y ovario y de la morbilidad del tratamiento) y los contras (morbilidad y mortalidad de la cirugía, problemas de realización de colonoscopías posteriores, problemas psicológicos, menopausia precoz, problemas sexuales, persiste riesgo de carcinoma peritoneal primario) (11).

Con respecto a los tratamientos médicos, se ha observado que dispositivos intrauterinos con progesterona (**Mirena**) reducen el riesgo de cáncer de endometrio en población general, por lo que podría ser aplicado a estos casos, pero son necesarios más estudios. Además, es conocido que puede reducir el riesgo de cáncer de colon y no incrementa el riesgo de cáncer de mama (25). Sin embargo, la presencia demostrada de una tasa más baja de receptores de estrógenos y especialmente de progesterona en estos tumores, además de que se suelen diagnosticar en estadios no tan iniciales, hace que puedan no ser unas candidatas adecuadas a tratamiento conservador con estos dispositivos. En fase

de estudio se encuentra también el uso de **anticonceptivos orales** o DMPA inyectable como media preventiva para cáncer de endometrio.

Sin embargo en el subgrupo de pacientes jóvenes con cáncer de endometrio y Síndrome de Lynch, hay que tener en cuenta que su respuesta a tratamiento hormonal puede ser menor al tratarse de una enfermedad no secundaria a hiperestrogenismo crónico.

1.4 CÁNCER DE OVARIO Y SÍNDROME DE LYNCH

Las mutaciones en los genes reparadores pueden presentarse en aproximadamente el 2-4 % de la totalidad de los cánceres de ovario. Se asocian especialmente con los carcinomas mucinosos o endometrioides (aunque se ha visto una amplia variedad de histologías al contrario de lo que ocurre en los cánceres de ovario BCRA1 y 2 que suelen ser mayoritariamente del tipo papilar seroso de alto grado) y también con la presencia de cánceres de ovario y endometrio sincrónicos (9, 25, 41, 84, 105). El riesgo de desarrollar cáncer de ovario a la edad de 70 años es de un 9-12% (105). Especialmente el riesgo es más elevado con la mutación de **MSH2** (7,5 hasta 24% de riesgo a los 70 años) y MLH1 (4-20%) y más bajo en MSH6 (0-13,5%) y prácticamente inexistente en PMS2 (2, 25, 40). Se suelen presentar a una edad media 10 años menor que los casos esporádicos. Parece ser que la biología del cáncer de ovario asociado al síndrome de Lynch puede ser diferente. Al contrario de lo que ocurre de forma general con el cáncer de ovario, en los casos con síndrome de Lynch la mayoría de los casos sintomáticos se diagnostican en estadios tempranos (FIGO I y II). Presentan además un buen pronóstico con una supervivencia a los 10 años del 81%.

CRIBADO:

No parece que los métodos actuales de cribado en cáncer de ovario mejoren la supervivencia (la mayoría se diagnostican ya en estadio III) (12). El cribado se basa en marcadores séricos tumorales y estudios de imagen en aquellos con valores anormales. Tiene poca especificidad y bajo valor predictivo positivo. Por ello serán necesarias nuevas estrategias en un futuro.

MANEJO:

Estas pacientes deberían idealmente realizarse una **ooforectomía** profiláctica tan pronto como sea posible y eso reduce el riesgo de cáncer de ovario en al menos un 90%. La edad ideal para realizarlo es desconocida pero se recomienda a la misma edad que la histerectomía, aproximadamente los 40 años (es raro que desarrollen cáncer de endometrio u ovario antes de los 35 años) (4, 11, 15, 103). Sin embargo la salpingooforectomía en pacientes premenopáusicas está asociada a una serie de efectos adversos de menopausia precoz, sobre todo síntomas vasomotores y disfunción sexual, así como mayor riesgo de osteoporosis (12). Es todavía cuestionable si la posible pequeña ganancia en esperanza de vida supera los efectos adversos de la salpingooforectomía profiláctica a una edad joven.

Si se opta por la estrategia de cirugía profiláctica a los 40 años, habría que añadir **terapia hormonal sustitutiva** (TSH) que parece mejorar en gran parte los síntomas vasomotores, pero no así en el discomfort sexual.

Los **Anticonceptivos orales** disminuyen moderadamente el riesgo de cáncer de ovario en población general y probablemente también en estas pacientes (84). Sin embargo todavía no queda clara su influencia en el riesgo de cáncer de mama.

1.5 CÁNCER DE MAMA Y SÍNDROME DE LYNCH

Si el cáncer de mama forma parte del espectro de tumores del síndrome de Lynch es un tema controvertido (25, 40, 41, 106, 107). Las mutaciones en los genes reparadores han sido demostradas en una proporción considerable de cánceres de mama en el síndrome de Lynch. Los estudios son controvertidos, no demostrándose un riesgo incrementado de cáncer de mama, aunque recientemente 2 estudios sí que hablan de un aumento de riesgo, sobre todo en pacientes MLH1 (17-18%) y en menor medida MSH 2 14,4% y MSH 6 11% (12, 108, 109, 110). Este riesgo empieza a incrementarse después de los 40 años.

CRIBADO:

Son necesarios más estudios y hasta la fecha no se recomienda que las pacientes con síndrome de Lynch realicen otras estrategias de cribado diferentes a las de la población general (mamografías bienales a partir de los 50 años) (12).

1.6 DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL Y SÍNDROME DE LYNCH

Los pacientes con síndrome de Lynch deben ser adecuadamente aconsejados sobre el riesgo de transmitir su predisposición genética a su futura descendencia y sobre las opciones de diagnóstico prenatal y diagnóstico genético preimplantacional (12, 111). Para ello, es imprescindible la realización de una fecundación in Vitro (FIV) y únicamente implantar aquellos embriones que no presentan la mutación relevante. Un reciente estudio ha puesto de manifiesto que hasta el 42% de las mujeres con síndrome de Lynch considerarían recurrir al diagnóstico preimplantacional y un 20% considerarían tener hijos a una edad más temprana para poder realizar lo antes posible la cirugía profiláctica (112).

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVO

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad, todos los estudios realizados acerca del síndrome de Lynch, nos descubren la importancia cada vez mayor del cáncer de endometrio dentro de este síndrome. Por ello la realización de dicho estudio puede resultar muy útil desde el punto de vista ginecológico, puesto que se trata de un síndrome muchas veces olvidado entre los profesionales de la ginecología. Además, la mayor disponibilidad del uso de la inmunohistoquímica para su diagnóstico, la cada vez mayor demanda de conocer los perfiles genéticos de los tumores y la importancia de la prevención oncológica (existente en otros tumores ginecológicos como los BRCA 1 y 2 positivos en cánceres de mama u ovario), convierte el estudio del Síndrome de Lynch en algo primordial en población ginecológica.

2.2. HIPÓTESIS

El empleo de los nuevos modelos predictivos validados (PREMM 1,2,6) en lugar de los criterios clásicos de Ámsterdam o Bethesda, constituyen una herramienta muy útil, al permitir aumentar el número de casos diagnosticados de síndrome de Lynch. Además el modelo PREMM 1,2,6 destaca una mayor relevancia para el cáncer de endometrio dentro del síndrome de Lynch con respecto a los modelos clásicos, lo que se traduce en una mayor importancia en población ginecológica.

Otros dos aspectos a destacar son la edad y los antecedentes familiares oncológicos. A lo largo de la historia se ha ido aumentando el punto de corte de edad a la hora de establecer el cribado desde los 40 hasta los 50 años actuales. Así mismo se han ido conociendo más tumores relacionados con el síndrome de Lynch, entre ellos algunos ginecológicos como el endometrio y el ovario.

Todo esto nos ha llevado a realizar:

- 1) Un análisis de las mujeres que acuden a la consulta de ginecología oncológica de nuestro centro diagnosticadas de cáncer de endometrio con una edad inferior a 65 años y un estadio tumoral quirúrgico.
- 2) Estudio inmunohistoquímico para análisis de la inestabilidad de los genes reparadores en las mujeres incluidas en el estudio.
- 3) Estudio descriptivo de nuestra muestra y análisis univariante entre las pacientes con estudio positivo de mutación y la muestra general con respecto a la edad, antecedentes familiares, características de los tumores.

2.3. OBJETIVOS

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la frecuencia de portadoras de mutación de los genes reparadores del ADN compatibles con síndrome de Lynch en

una cohorte prospectiva de mujeres con cáncer de endometrio con una edad inferior a los 65 años diagnosticadas en nuestro centro.

Los objetivos secundarios fueron determinar las características de las pacientes de la muestra, especialmente en cuanto a la edad y a los antecedentes familiares de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch. Además se compararon los diferentes criterios vigentes (Amsterdam II y Bethesda) de selección de pacientes cribadas para realizar el estudio inmunohistoquímico con respecto al modelo predictivo PREMM 1,2,6.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Para la consecución de los objetivos descritos en el apartado previo, se realizó un estudio observacional descriptivo de la población analizada en nuestro centro (estudio de cohortes). Se evaluaron las características epidemiológicas de la misma para establecer los grupos de riesgo y el seguimiento realizado.

El estudio constó de 3 fases:

1. Búsqueda bibliográfica y realización de protocolo de recogida de datos.
2. Recogida de datos procedentes de las historias clínicas e introducción de los mismos en la base de datos.
3. Análisis de los resultados y discusión de los mismos.

3.2. POBLACIÓN, PERÍODO DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La muestra está constituida por pacientes que acuden a consulta de ginecología oncológica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid). Se analizaron aquellas que tenían diagnóstico de cáncer de endometrio, en el periodo

comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2014, ambos incluidos, con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Una edad igual o inferior a 65 años
- b) El tratamiento oncológico fuera como mínimo una histerectomía (de tal forma que existe pieza quirúrgica para realizar el análisis inmunohistoquímico)

Se excluyeron, por tanto, a las pacientes con estadios no quirúrgicos de cáncer de endometrio o aquellas que desestimaban tratamiento quirúrgico. No se excluyó a las pacientes que no presentaban antecedentes familiares oncológicos de tumores asociados al síndrome de Lynch. En total, se reunieron a 83 pacientes susceptibles de estudio (N = 83).

Se realizó un análisis basal para conocer las características de la muestra poblacional incluida en el estudio. Las características recogidas de cada paciente consideradas en el estudio fueron: edad, estado menopáusico, paridad, antecedentes personales (en especial síndrome metabólico), antecedentes quirúrgicos (generales y ginecológicos), antecedentes familiares de 1º y 2º grado de tumores relacionados y no relacionados con el síndrome de Lynch. Se estudió asimismo el tipo de cirugía realizada, la anatomía patológica definitiva, estadio del tumor y seguimiento posterior en la consulta. Finalmente, se clasificó a las pacientes en función de si cumplían criterios de Ámsterdam II, de Bethesda y la probabilidad de presentar Síndrome de Lynch de acuerdo con la aplicación PREMM 1,2,6 (113). Además se realizó estudio inmunohistoquímico para las proteínas MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2 en muestra tumoral de cáncer de endometrio. Todas las muestras fueron estudiadas por el servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital.

3.3. RECOGIDA DE DATOS

Se realizó inicialmente una búsqueda bibliográfica y la elaboración de un protocolo de recogida de búsqueda de datos. Los datos se obtuvieron a través de las historias clínicas electrónicas del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Programa Selene SP4M1; Siemens Healthcare Sector Health Services) así como de la información proporcionada verbal y telefónicamente por las pacientes de aquellos datos epidemiológicos necesarios que no estuvieran recogidos en las historias clínicas. Las pacientes, como hemos referido anteriormente, pertenecían a la unidad de ginecología oncológica de nuestro centro.

La información fue almacenada en una base de datos mediante una serie de formularios de recogida de datos utilizando el programa informático Microsoft Access y Microsoft Excel 2011.

Inicialmente se realizó un análisis basal para conocer las características de la muestra poblacional con la que se iniciaba el estudio. Se recogen las siguientes variables en la base de datos:

- Datos epidemiológicos: edad de la paciente al diagnóstico. La edad del grupo estudiado fue de máximo 65 años incluidos.
- Antecedentes familiares de síndrome de Lynch y antecedentes familiares oncológicos de 1º (padres, hermanos e hijos) y 2º grado (abuelos, nietos, tíos y sobrinos) tanto de tumores relacionados con síndrome de Lynch como los que no. Dentro de los tumores relacionados con síndrome de Lynch se distingue entre cáncer de endometrio (1 caso menor de 50 años de edad, 1 caso con más de 50 años de edad o 2 o más casos), cáncer colorrectal (1 caso ó 2 o más casos) y otros cánceres relacionados con síndrome de Lynch como ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario/riñón, tracto biliar, glioblastoma multiforme cerebral, glándulas sebáceas o páncreas (1 caso ó 2 o más casos).

- Antecedentes personales: Las enfermedades a reseñar fueron los siguientes: componentes del síndrome metabólico (Hipertensión arterial, diabetes y dislipemia) así como patología cardiovascular y tiroidea entre otras. También se recogieron los datos de cirugías previas tanto generales como ginecológicas (miomectomías, polipsectomías, cirugía anexial).
- Antecedentes gineco-obstétricos: partos previos (en el estudio de la paridad se distinguió entre nulíparas y multíparas, así como tipo de parto y presencia o no de abortos previos), estatus menopáusico (pre o postmenopáusicas y edad de la menopausia si procede). No se consideró edad de menarquia por ser un dato mal recogido en las historias clínicas y por sesgo de memoria en muchas pacientes.
- Tratamiento: tipo de cirugía, anatomía patológica definitiva, estadio FIGO, terapia adyuvante.
- Seguimiento/evolución
- Cumplimiento o no de criterios de Ámsterdam II y Bethesda
- Positividad o no del análisis en muestra de anatomía patológica de pérdida de genes reparadores.
- Probabilidad de síndrome de Lynch según herramienta modelo PREMM 1, 2, 6 (Dana-Farber Cancer Institute versión marzo 2013) (113).

3.4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Las pacientes seleccionadas dieron su consentimiento para ser incluidas en el estudio y el seguimiento realizado no difirió con respecto al de otras pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio y no incluidas en el estudio.

La pieza tumoral fue remitida en todos los casos al servicio de Anatomía Patológica bien intraoperatoriamente o bien en diferido (en función de los casos y del protocolo del centro), para la realización del estudio inmunohistoquímico.

La estadificación del cáncer de endometrio se ha realizado según las normas de estadificación FIGO 2009 (64, 65).

Hubiera sido de gran utilidad tener un grupo control que, cumpliendo criterios, no fuera incluido en el estudio, pero durante la elaboración de este trabajo y consultado con el comité de ética no se consideró adecuado el establecer dicho grupo.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables para conocer las características generales de la población a estudio. Las variables se resumen utilizando medidas estadísticas de tendencia central y de dispersión con media, mediana, desviación estándar (DE) y cuartiles, intervalos de confianza (I.C. 95%) y valores extremos, en el caso de variables cuantitativas. Para variables cualitativas, el resumen de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

La representación gráfica de las variables se realizó mediante histogramas de frecuencias absolutas, gráficos de sectores y gráficos de barras.

Para calcular las medidas de asociación odds ratio y hacer más práctico el tratamiento de algunas variables, se establecieron puntos de corte, generalmente en el valor de la mediana.

Algunas variables se utilizaron de forma dicotómica (por ejemplo menopausia sí/no).

El análisis estadístico descriptivo y univariante se realizó mediante el paquete de software estadístico STATA (Stata 14, Abril de 2015 StataCorp) con la colaboración del servicio de bioestadística del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

La redacción de las referencias bibliográficas se realiza siguiendo la normativa de Vancouver.

Con respecto a las herramientas usadas para seleccionar las pacientes de riesgo de presentar síndrome de Lynch en nuestra muestra tenemos:

1) Criterios de Amsterdam II (19):

Criterios de Amsterdam II
Tres o más familiares afectados de CCR o neoplasia asociada al CCHNP (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal): <ul style="list-style-type: none">• Uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y• Afectación de 2 generaciones consecutivas, y• Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y• Se excluye la poliposis adenomatosa familiar• Confirmación histopatológica

2) Criterios de Bethesda (22):

Criterios de Bethesda revisados
<ul style="list-style-type: none">• CCR en paciente con <50 años de edad.• Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otra neoplasia de la esfera asociada al CCHNP (estómago, intestino delgado, páncreas, vía biliar, endometrio, ovario, uréter, pelvis renal, cerebro, adenomas sebáceos, querato-acantomas) con independencia de la edad.• CCR con infiltración linfocitaria, diferenciación mucinosa/células en anillo de sello o patrón de crecimiento medular en paciente con <60 años de edad.• Uno o más familiares de primer grado con CCR o neoplasia de la esfera asociada al CCRHNP diagnosticada antes de los 50 años de edad.• Dos o más familiares de 1º ó 2º grado con CCR o neoplasia de la esfera asociada al CCHNP con independencia de la edad.

Posteriormente se añadió un nuevo criterio que es cáncer de endometrio diagnosticado a los 45 años de edad

3) El modelo **PREMM 1, 2, 6** es un algoritmo de predicción clínica diseñado para su uso por los profesionales de la salud para estimar las probabilidades acumuladas e individuales de que un individuo sea un portador de la mutación MLH1, MSH2 o MSH6 (113). Como sabemos, las mutaciones en estos genes se encuentran en la mayoría de pacientes con síndrome de Lynch.

El modelo PREMM 1, 2, 6 se introdujo por primera vez en 2011 y estima la probabilidad acumulada en general de tener una mutación en el gen MLH1, MSH2 y MSH6 (114). El modelo también proporciona estimaciones de riesgo individuales de genes específicos para cada uno de los tres genes reparadores.

Este modelo reemplaza al modelo original llamado PREMM 1, 2 el cual se introdujo en 2006 y calculaba la probabilidad acumulada en general de tener una mutación en el gen MLH1 y MSH2 (115).

La versión actual del modelo PREMM 1, 2, 6 (el que hemos empleado en nuestro trabajo) fue actualizada en marzo de 2013 y difiere de la versión que se publicó (ver más abajo) en la que los límites de edad superior e inferior relacionados con los diagnósticos de cáncer en el individuo afecto y los familiares de primer y segundo grado han sido modificados (116). Los coeficientes de la ecuación de regresión se han mantenido del mismo modo.

Las variables utilizadas en el programa fueron:

1) Información del paciente:

A) Sexo (varón/mujer)

B) Número de cánceres colorrectales distintos (ninguno/uno/dos o más)

C) Ha tenido antecedente de cáncer de endometrio (sí/no)

D) Ha tenido antecedente de otros tumores asociados al síndrome de Lynch (ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario/riñón, conducto biliar, glioblastoma cerebral, tumores de glándulas sebáceas y páncreas) (sí/no).

2) Información de familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos)

A) Cuantos familiares de primer grado han tenido cáncer colorrectal (ninguno/uno/dos o más)

B) Cuantos familiares de primer grado han tenido cáncer de endometrio (ninguno/uno/dos o más)

C) Cuantos familiares de primer grado han tenido otro cáncer asociado al síndrome de Lynch (ninguno/uno/dos o más)

3) Información de familiares de segundo grado (abuelos, nietos, tíos y sobrinos)

A) Cuantos familiares de segundo grado han tenido cáncer colorrectal (ninguno/uno/dos o más)

B) Cuantos familiares de segundo grado han tenido cáncer de endometrio (ninguno/uno/dos o más)

C) Cuantos familiares de segundo grado han tenido otro cáncer asociado al síndrome de Lynch (ninguno/uno/dos o más)

Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer)

PREMM_{1,2,6} Model: Prediction Model for *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Gene Mutations

The PREMM_{1,2,6} model is a clinical prediction algorithm designed for use by healthcare professionals to estimate the cumulative and individual probabilities that an individual is an *MLH1*, *MSH2*, or *MSH6* mutation carrier. Mutations in these genes are found in most patients with Lynch syndrome.

Proband Information

"Proband" refers to the individual being evaluated. Ideally, this individual should have a cancer diagnosis.

Proband Sex

☐ Male ☐ Female

Number of Separate Colorectal Cancers

☐ None ☐ One ☐ Two or more

Has the Proband had Endometrial Cancer?

☐ No ☐ Yes

Has the Proband had another Lynch syndrome-associated cancer?

☐ No ☐ Yes

Other Lynch-syndrome associated cancers include ovary, stomach, small intestine, urinary tract/kidney, bile ducts, glioblastoma multiforme (brain), sebaceous gland tumors, and pancreas.

Relatives Information - First Degree

(Only from affected side of family)

How many first-degree relatives have had colorectal cancer?

☐ None ☐ One ☐ Two or more

How many first-degree relatives have had endometrial cancer?

☐ None ☐ One ☐ Two or more

Have any first-degree relatives had another Lynch syndrome-associated cancer?

☐ No ☐ Yes

Relatives Information - Second Degree

(Only from affected side of family)

How many second-degree relatives have had colorectal cancer?

☐ None ☐ One ☐ Two or more

How many second-degree relatives have had endometrial cancer?

☐ None ☐ One ☐ Two or more

Have any second-degree relatives had another Lynch syndrome-associated cancer?

☐ No ☐ Yes

4

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASAL DE LA MUESTRA

Tras la revisión de las historias de las pacientes de la primera muestra en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2014, fueron reclutadas 83 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión.

La muestra incluye a mujeres con edades comprendidas (expresada en años cumplidos en el momento del diagnóstico de cáncer de endometrio) entre los 29 y los 65 años (edad máxima de inclusión en el estudio). La edad media de las 83 pacientes fue de 52 años de edad (DE 8,65). La mediana fue también de 52 años (rango 29-65) mientras que la moda fue de 40 y 49 años (6 pacientes en cada una de esas edades). (Gráfico 1 y 2)

Gráfico 1: Distribución de la edad al diagnóstico del cáncer de endometrio

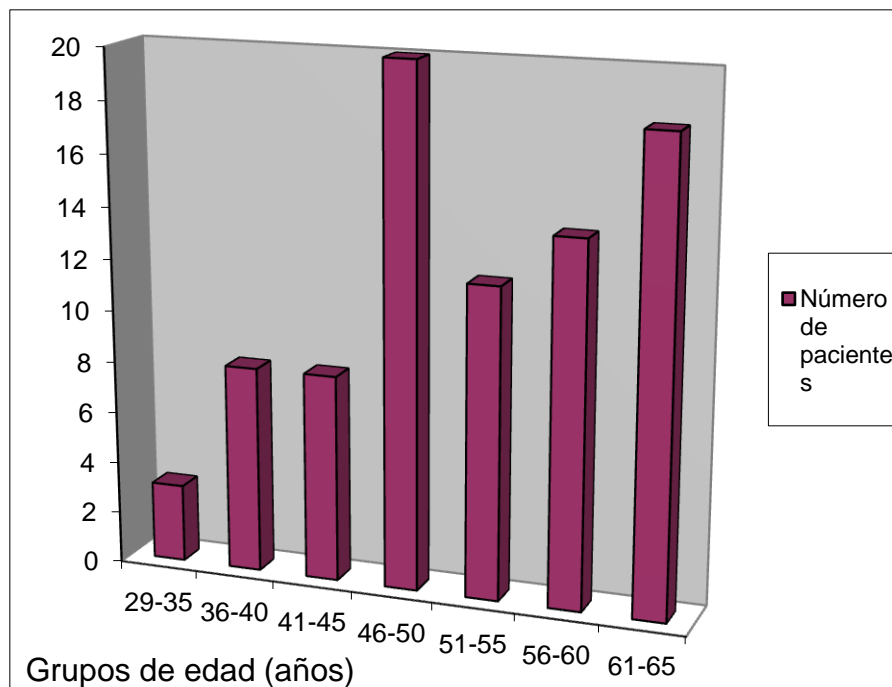
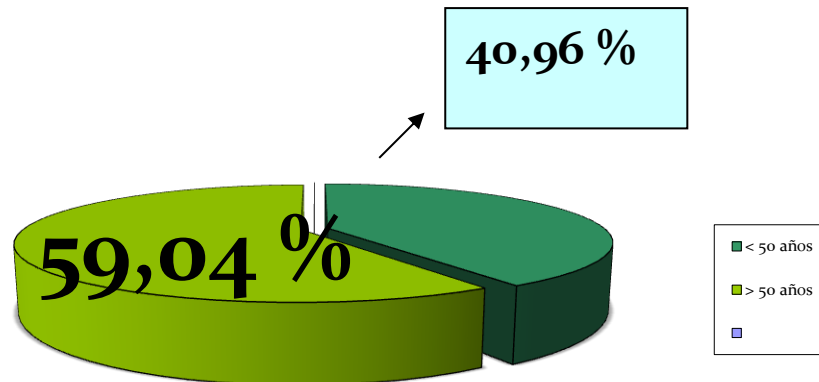


Gráfico 2: Distribución de la edad en función de edad mayor o menor a 50 años



Entre los antecedentes personales médicos de las pacientes, destaca que un importante porcentaje de las mujeres presentaban alguno de los cuadros que forman parte del síndrome metabólico: 20 de las pacientes (24,1 %) presentaban hipertensión arterial, 11 (13,25 %) dislipemia y 7 (8,43 %) diabetes mellitus tipo II. Además hubo al menos 4 pacientes con obesidad ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), aunque seguramente hubiera un número más elevado, puesto que hay muchas pacientes en las que no es referido este dato en la historia clínica (Tabla I)

También es de destacar que 9 de ellas refirieron alguna alteración desde el punto de vista cardiovascular (valvulopatías, insuficiencia venosa, antecedentes de accidente cerebrovascular), 8 de ellas alteraciones tiroideas (hipotiroidismo, bocio multinodular, Graves-Basedow) y 1 alteración renal.

Aparte de la diabetes o el Graves-Basedow, hubo otras formas de inmunosupresión en las pacientes: 2 casos de VHB, 1 caso de VHC y 2 casos de tuberculosis peritoneal.

Tabla I: Antecedentes personales médicos con respecto a síndrome metabólico y otras enfermedades.

Síndrome Metabólico	%		Otras enfermedades	%
Hipertensión arterial	24,10 %		Enfermedad Cardiovascular	12,05 %
Dislipemia	13,25 %		Enfermedad Tiroidea	9,64 %
Diabetes Mellitus II	8,43 %			

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos generales, los más destacados son 7 casos de apendicectomía, otros 7 casos de amigdalectomía y 4 casos de tiroidectomía y de colecistectomía. A nivel cardiovascular hubo 2 casos de valvuloplastia, 2 safenectomía y 1 caso de bypass cardiaco.

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos ginecológicos, 4 pacientes habían sido operadas de miomectomías, 3 habían sido intervenidas de polipectomías por histeroscopia, 2 de quistectomías ováricas, 1 salpingectomía por patología tubárica, 1 conización cervical y 1 legrado ginecológico por metrorragia (Tabla II)

Tabla II: Antecedentes personales médicos con respecto a síndrome metabólico y otras enfermedades.

Cirugías generales	%		Cirugías ginecológicas	%
Apendicectomía	8,43 %		Miomectomía	4,82 %
Amigdalectomía	8,43 %		Polipectomía	4,82 %
Tiroidectomía	4,82 %		Cirugía anexial	3,61 %
Colecistectomía	4,82 %		Ninguna cirugía ginecológica	86,75 %

Si atendemos a los antecedentes genésicos de las mujeres del estudio, la paridad media fue de 1,46 +/- 1,08 nacidos vivos, la mayoría de ellos (92,08 %) fueron partos eutócicos. Hubo 6 pacientes que tuvieron partos por cesáreas (Gráfico 3). 12 mujeres tuvieron 1 hijo (16,44 %), 28 pacientes tuvieron 2 hijos (38,36 %) mientras que 13 pacientes tuvieron al menos 3 hijos o más (17,81 %). 20 pacientes (27,40 %) fueron nuligestas (Gráfico 4). Así mismo, 15 pacientes sufrieron al menos 1 aborto (20,55 %) y 3 de ellas presentaron abortos de repetición (únicamente un 4,35 % respecto al total de la muestra, 2 pacientes presentaron 3 abortos y la restante 7 abortos). 6 pacientes fueron sometidas a legrados por abortos diferidos o en curso (Gráfico 5).

Gráfico 3: Distribución en función del tipo de parto

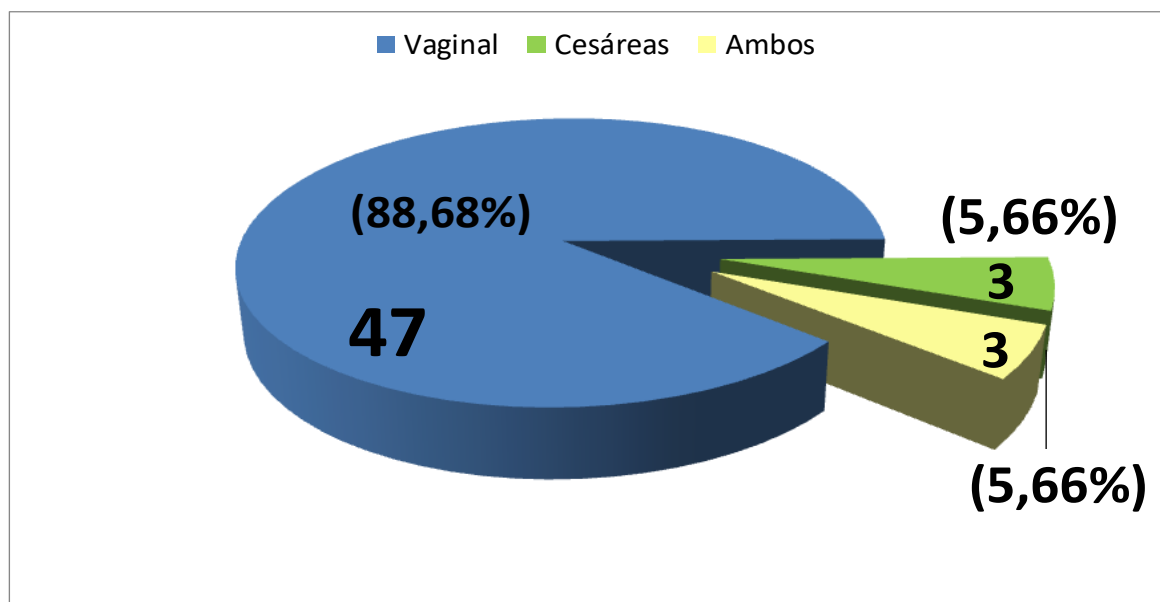


Gráfico 4: Paridad de las pacientes del estudio

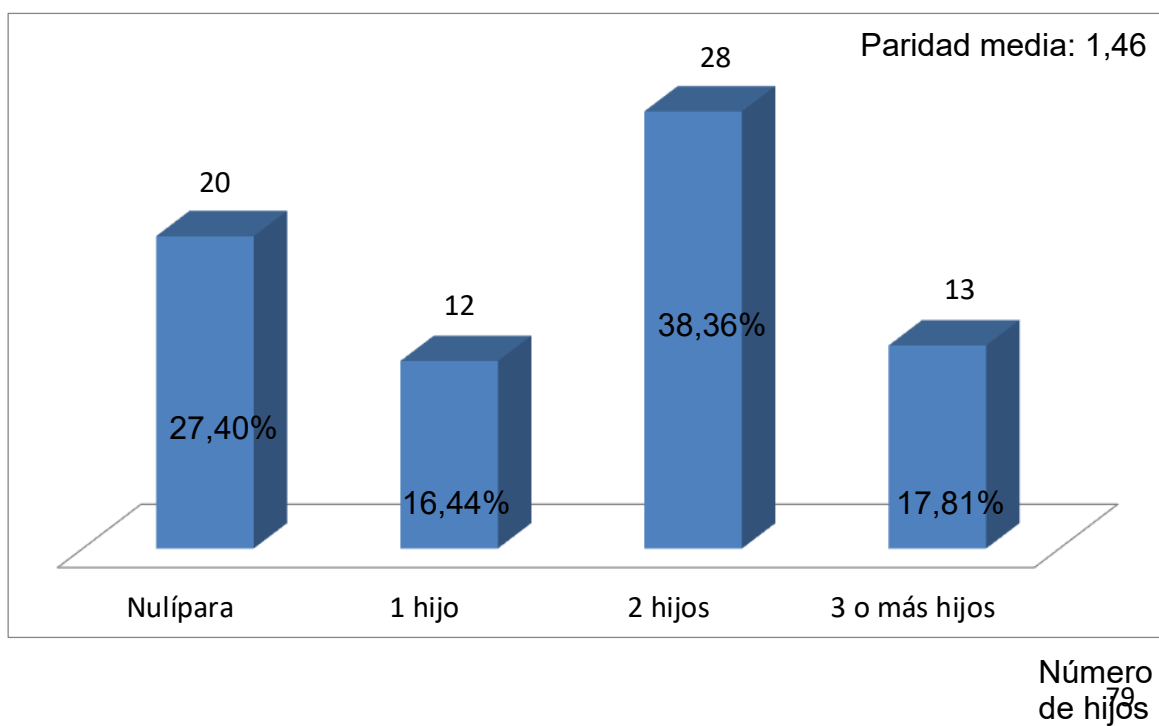
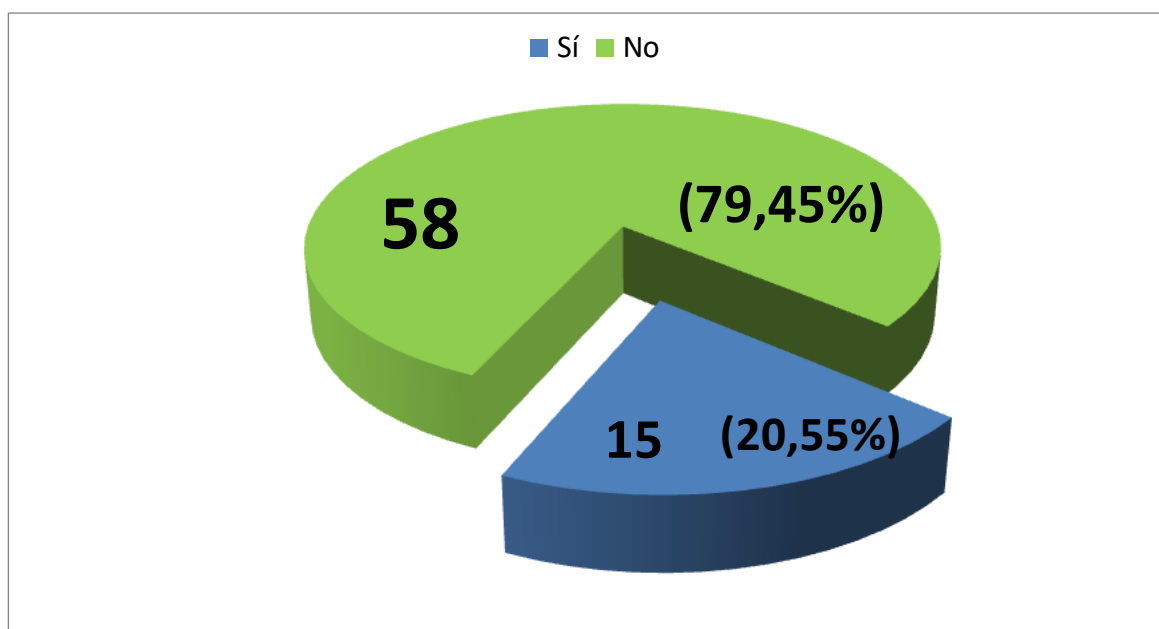


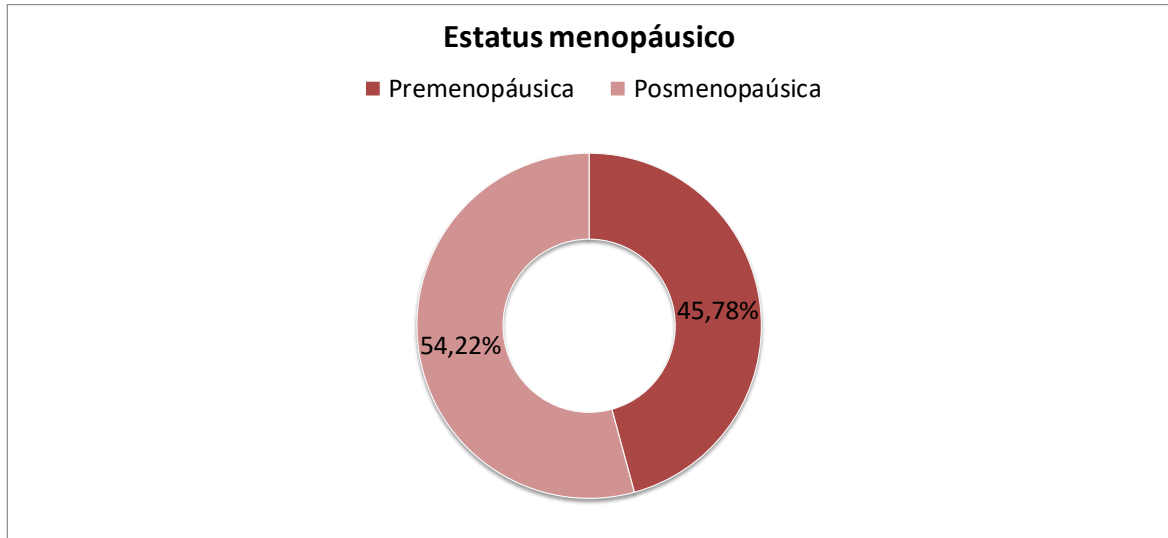
Gráfico 5: División de las pacientes en función de la presencia de abortos.



La edad media de la menarquia osciló entre los 9 y los 18 años (edad media 13,15 +/- 1,67 años).

Con respecto al estatus menopáusico, 38 de las 83 pacientes (45,78 %) eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico mientras que el 54,22 % restante eran postmenopáusicas. 2 de ellas presentaron menopausia precoz (38 y 39 años) pero sólo una de ellas usó terapia hormonal sustitutiva. La edad de la menopausia osciló entre los 38 y los 57 años, produciéndose a una edad media de 49,65 +/- 4,42 años (Gráfico 6).

Gráfico 6: Estatus menopáusico de las pacientes



Hubo 7 pacientes (8,43 %) que presentaron antecedentes de otros cánceres previos al cáncer de endometrio objeto de estudio: 5 de ellas habían presentado cáncer de mama (3 de ellas tratadas con tamoxifeno), 1 cáncer de colon (a los 50 años) y 1 epiteloma basocelular de piel (a los 53 años). Las pacientes que presentaron cáncer de mama lo hicieron a una edad media de 47 años (Tabla III).

Tabla III: Antecedentes personales de cánceres en las pacientes del estudio

Tipo de cáncer	Número
Cáncer de mama	5
Cáncer de Colon	1
Epitelioma basocelular	1
	7 (8,43 %)

Como comentamos anteriormente, uno de los criterios de inclusión del estudio es que exista tejido tumoral disponible para el análisis anatomopatológico, por lo que se excluyeron a las pacientes a las que se diagnosticó cáncer de endometrio en estadios no quirúrgicos.

Todas las pacientes del estudio fueron por tanto sometidas al menos a una histerectomía + doble anexectomía a excepción de 1 caso donde debido a que no ha cumplido sus deseos genésicos se realizan histeroscopias de control mientras intenta gestación.

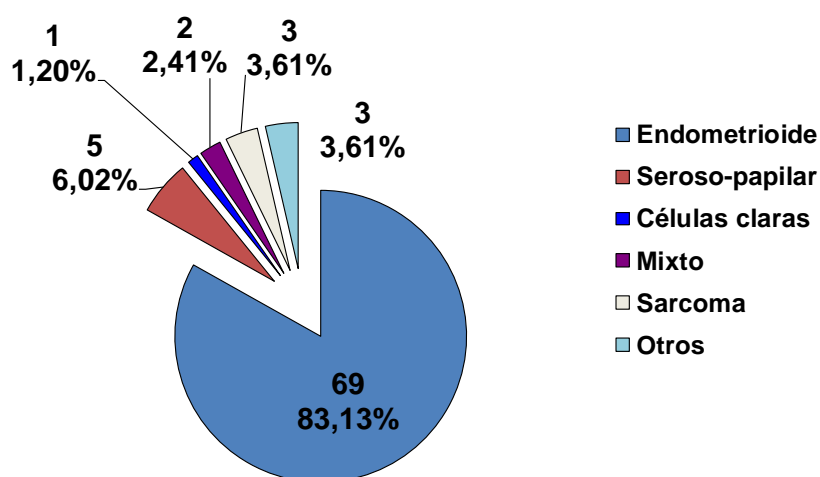
La mayoría de las pacientes (93,67 %) fueron sometidas a cirugía con una biopsia previa (bien por aspiración con cánula de Cornier o bien por histeroscopia). En las 5 pacientes restantes el diagnóstico de cáncer de endometrio fue un hallazgo incidental tras la cirugía pero, al disponer de tejido para estudio anatomopatológico, al cumplir el resto de criterios del estudio y tras dar el consentimiento correspondiente, fueron incluidas dentro del estudio en las mismas condiciones que el resto de las pacientes. En 3 se realizó histerectomía + doble anexectomía (52 y 63 años) y sólo histerectomía (45 años) por patología benigna uterina. Otra paciente presentaba una biopsia previa de hiperplasia compleja con atipias (49 años). Finalmente a la última paciente (47 años) se le realizó una anexectomía bilateral por patología ovárica y fue diagnosticada de extensión ovárica de cáncer de endometrio. En todas ellas se completó la cirugía si era necesario para completar el tratamiento.

Con respecto a los tipos de cáncer de endometrio de la población analizada, de acuerdo a la clasificación de la OMS 2003, la inmensa mayoría de los cánceres de endometrio fueron tumores epiteliales (92,59%), mientras que 3 tumores fueron sarcomas uterinos. De las 3 pacientes restantes, 1 de ellas fue finalmente un cáncer de ovario de tipo endometriode, otra fue un cáncer de cérvix de tipo escamoso y otra paciente presentó finalmente una anatomía patológica sin patología tumoral.

Si atendemos a la nueva clasificación de los cánceres de endometrio en tipo 1 y tipo 2, la mayoría de ellos (65 pacientes, 80,25 %) fueron cánceres de endometrio tipo 1.

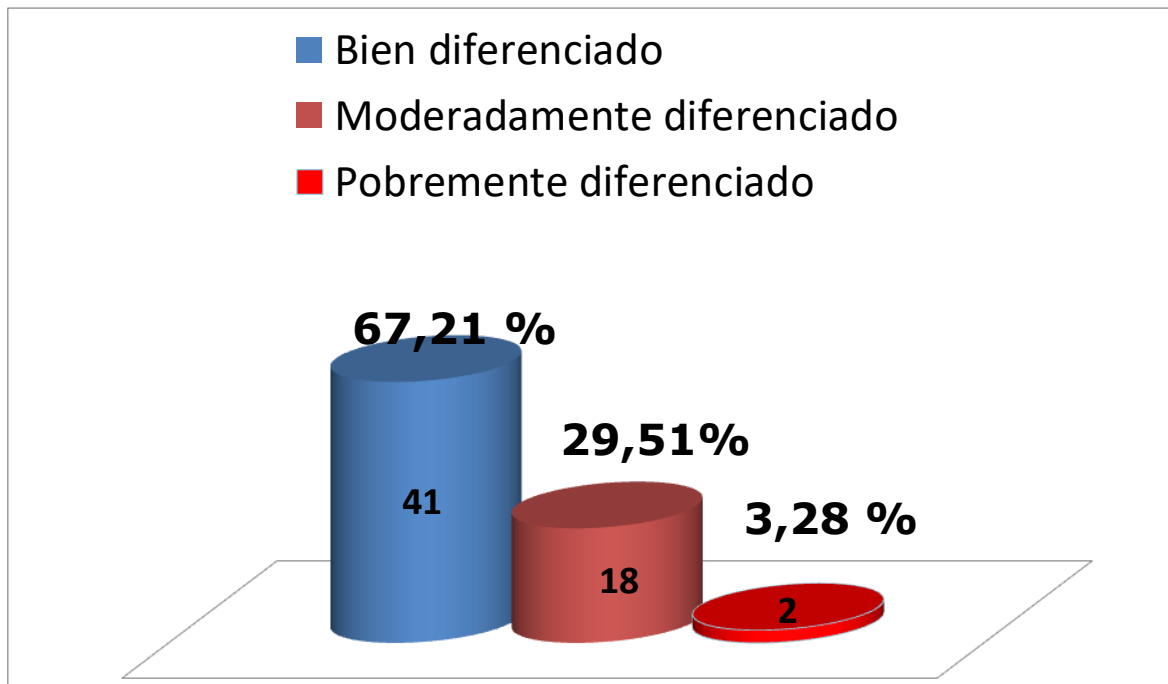
Adentrándonos en los subtipos histológicos, dentro de los tumores epiteliales de endometrio (N= 75), la mayoría, el 88 %, son adenocarcinomas endometrioides (83,13% si tenemos en cuenta el total de la muestra). Los restantes son adenocarcinomas serosos-papilares (5 casos), adenocarcinoma de células claras (1 caso), adenocarcinoma mucinoso (1 caso) y mixtos endometrioides/serosos (2 casos). No hubo casos de otros tipos de adenocarcinomas menos frecuentes. Los restantes casos de cánceres de endometrio fueron sarcomas uterinos: 2 carcinosarcomas y 1 sarcoma del estroma endometrial (Gráfico 7).

Gráfico 7: Clasificación histológica de los tumores de endometrio



Dentro de los carcinomas endometrioides, en cuanto al grado histológico de la FIGO, el 67,21% fueron bien diferenciados (grado 1), el 29,51% fueron moderadamente diferenciados (grado 2), el 3,28% fueron pobremente diferenciados (grado 3) mientras que los 8 casos restantes no fueron claramente clasificados en ninguno de los grupos (Gráfico 8).

Gráfico 8: Grado de diferenciación de los carcinomas endometrioides



Con respecto a la estadificación de los cánceres de endometrio, se trata de una estadificación quirúrgica. Hemos clasificado a las pacientes de acuerdo a los criterios FIGO 2009 (de aplicación a partir de enero de 2010). Las pacientes que fueron recogidas a lo largo del año 2009 fueron reclasificadas según los nuevos criterios (reclasificación de FIGO 1988 a FIGO 2009). Todas las pacientes con cánceres de endometrio del estudio se encuentran entre los estadios I y III, puesto que los estadios no quirúrgicos no entraron dentro del estudio. 47 pacientes (60,26 %) fueron catalogadas dentro del estadio I de la FIGO (31 pacientes estadio IA y 16 pacientes estadio IB). 16 pacientes se encuadraron dentro del estadio II (20,51%). Las 15 pacientes restantes pertenecen al estadio III (19,23%) de las cuales 2 fueron estadio IIIA, 2 estadios IIIB y 11 estadios IIIC (Tabla IV).

Tabla IV: Estadios de los cánceres de endometrio

Estadio FIGO	%	Subestadio	Nº Pacientes
I	60,26%	IA	31
		IB	16
II	20,51%		16
III	19,23%	IIIA	2
		IIIB	2
		IIIC	11

Con respecto al tratamiento adyuvante, se administra de acuerdo a lo decidido en el comité de tumores de nuestro hospital (radioterapia y/o quimioterapia).

La radioterapia se indicó en función de la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía, así como otros factores de riesgo de recidiva como la edad, la infiltración vascular y/o linfática, tamaño tumoral mayor de 20 mm o afectación del 1/3 inferior del útero. Se administró bien en forma de braquiterapia, bien radioterapia externa pélvica o bien una combinación de ambas. Entre nuestras pacientes 34 pacientes (40,96%) precisaron radioterapia: 9 radioterapia externa pélvica, 8 braquiterapia y 17 ambas técnicas consecutivas.

La quimioterapia adyuvante se empleó en pacientes con factores de alto riesgo de recidiva como grado elevado de diferenciación tumoral, o estadios III. 20 pacientes de

nuestro estudio (24,1 %) fueron sometidas a entre 3 y 6 ciclos de quimioterapia. 2 de las pacientes fueron sometidas a quimioterapia tras recaída.

Solamente en unos pocos casos seleccionados (N= 2), se usó hormonoterapia como tratamiento adyuvante. Se empleó acetato de megestrol. Uno de los casos era una paciente con retraso mental severo en la que se decidió desestimar tratamiento adyuvante con radioquimioterapia, mientras que la otra paciente fue aquella a la que no se realizó cirugía completa por edad y no cumplimiento de deseos genésicos por lo que se le realizaba histeroscopias de control y tratamiento con acetato de megestrol hasta que no intentara gestación. Además, 2 pacientes que estaban en tratamiento con tamoxifeno por antecedente personal de cáncer de mama fueron cambiadas a un inhibidor de la aromatasa (tras 1,5 y 5 años respectivamente) mientras que una tercera paciente en tratamiento con tamoxifeno al momento del diagnóstico (desde hacía 3 años) le fue suspendido (Tabla V).

Tabla V: Tratamiento adyuvante

Tratamiento adyuvante	%
Radioterapia	40,96%
Quimioterapia	24,10%
Hormonoterapia	2,41%

En cuanto a las complicaciones postquirúrgicas reseñables podemos destacar 13 pacientes (15,66%). Entre ellas hubo 4 linfocelos (2 de los cuales precisaron drenaje a las 3 semanas y a los 8 meses respectivamente y 2 que no precisaron tratamiento, únicamente ingreso con tratamiento conservador). En cuanto a complicaciones urológicas, hubo una perforación vesical que se reparó intraoperatoriamente sin incidencias ni problemas posteriores y una lesión ureteral que precisó reparación 8 meses tras la cirugía inicial. En cuanto a las complicaciones intestinales, se produjo una perforación intestinal que requirió reparación quirúrgica laparoscópica 2 semanas después. Hubo además 2 hematomas de cúpula que precisaron drenaje ambulatorio 2 semanas tras la cirugía. 1 paciente se complicó con un absceso pélvico a las 2 semanas que requirió drenaje quirúrgico. Finalmente hubo 3 eventraciones de pared tras laparotomía, 2 de ellas precisaron reparación quirúrgica y otra no fue susceptible de ello. Además una de estas pacientes fue sometida a una cirugía laparoscópica para extracción de un fragmento de drenaje que se había quedado intrabdominal tras su retirada (Tabla VI).

Tabla VI: Complicaciones postquirúrgicas

Complicaciones postquirúrgicas	N	Complicaciones postquirúrgicas	N
Linfocelos	4	Eventraciones	3
Complicaciones urológicas	1	Hematomas	2
Complicaciones intestinales	1	Complicaciones infecciosas/abscesos	1

A todas las pacientes se les ofreció lógicamente un seguimiento postquirúrgico según protocolo aprobado en el centro. De todas las pacientes del estudio, 72 (86,75%) tuvieron un control satisfactorio en consulta de ginecología oncológica acudiendo a las visitas programadas y realizándose las pruebas correspondientes.

De las restantes 11 pacientes, 2 de ellas no realizan seguimiento en nuestro centro, una de ellas porque se va a un centro privado y la otra porque vive en una residencia y no desea realizar seguimiento. 2 pacientes comienzan a realizar seguimiento pero tras un período de tiempo cambian de centro de seguimiento (una se va al extranjero tras 1 año y otra a otra comunidad autónoma tras 2 años). 4 pacientes se pierde el seguimiento sin conocer la causa de la pérdida ni responder a las llamadas telefónicas ni acudir a sus citas (tras 2, 3, 3 y 4 años respectivamente). Las 3 pacientes restantes fallecieron durante el seguimiento: 1 de ellas tras 1 año por una sepsis de origen urinario, otra de ellas tras 3 años por una sepsis abdominal y tromboembolismo pulmonar y la restante tras 5 años como consecuencia de las metástasis tumorales de su proceso oncológico.

Durante el seguimiento, se diagnosticaron 3 recidivas tumorales (3,61%). Una de ellas fue una recaída ganglionar tratada con quimioradioterapia y posteriormente una metástasis única pulmonar tratada quirúrgicamente que finalmente acaba falleciendo 5 años después de la cirugía. Otra paciente presentó una recidiva ganglionar inguinal tras 1 año de la cirugía y está en tratamiento paliativo con hormonoterapia a la conclusión de la elaboración del estudio. La tercera paciente presentó una recidiva a nivel de pelvis menor 1 año después de la cirugía que fue tratada quirúrgicamente y posteriormente quimioterapia (Tabla VII).

Tabla VII: Seguimiento de las pacientes del estudio

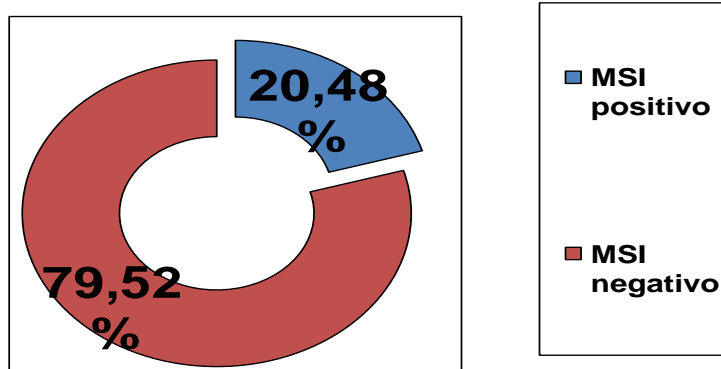
Seguimiento	N		N
Satisfactorio	72		
No satisfactoria	11	Pérdida de seguimiento	8
		Muertes	3
		Recidivas durante el seguimiento	3

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA

Para el análisis estadístico se calculó en primer lugar cuáles de las pacientes de la muestra cumplían los criterios de Amsterdam II, cuáles cumplían los criterios de Bethesda y la probabilidad de presentar una mutación germinal en uno de los 3 genes reparadores MMR principales que caracteriza al síndrome de Lynch según el modelo predictivo PREMM 1,2,6.

Una vez analizadas todas las pacientes, se objetivó que de las 83 pacientes del estudio, 17 (20,48%) presentaban al menos una mutación de los genes reparadores y por tanto compatibles como sospechosas de alto riesgo de síndrome de Lynch (Gráfico 9).

Gráfico 9: Análisis inmunohistoquímico en muestras tumorales



De esas 17, 10 pacientes (58,82%) presentaban mutación de más de 1 gen reparador: 7 pacientes (41,18%) presentaban mutación conjunta de MLH1 y PMS2, 1 paciente presentaba mutación conjunta de MSH2 y MSH6, otra paciente presentaba mutación de MLH1, MSH6 y PMS2 mientras que la paciente restante presentaba mutación de los 4 genes (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2)

Las restantes 7 pacientes (41,18%) presentaban únicamente mutación de un solo gen reparador: 4 pacientes (23,53%) presentaban mutación de MLH1, 2 pacientes presentaban mutación de MSH6 y la otra paciente presentaba mutación de MSH2. No hubo ninguna paciente que presentara mutación única de PMS2.

Si atendemos a cada uno de los genes reparadores por separado, se observa que la mayoría de las pacientes presentaba al menos mutación de MLH1 (13 pacientes, 76,47%), 3 pacientes presentaba mutación de MSH2, 5 pacientes presentaban mutación de MSH6 y 9 pacientes presentaba al menos mutación de PSM2 (siempre de forma conjunta con MLH1) (Gráfico 10, 11)

Gráfico 10: Distribución en función del tipo de gen mutado

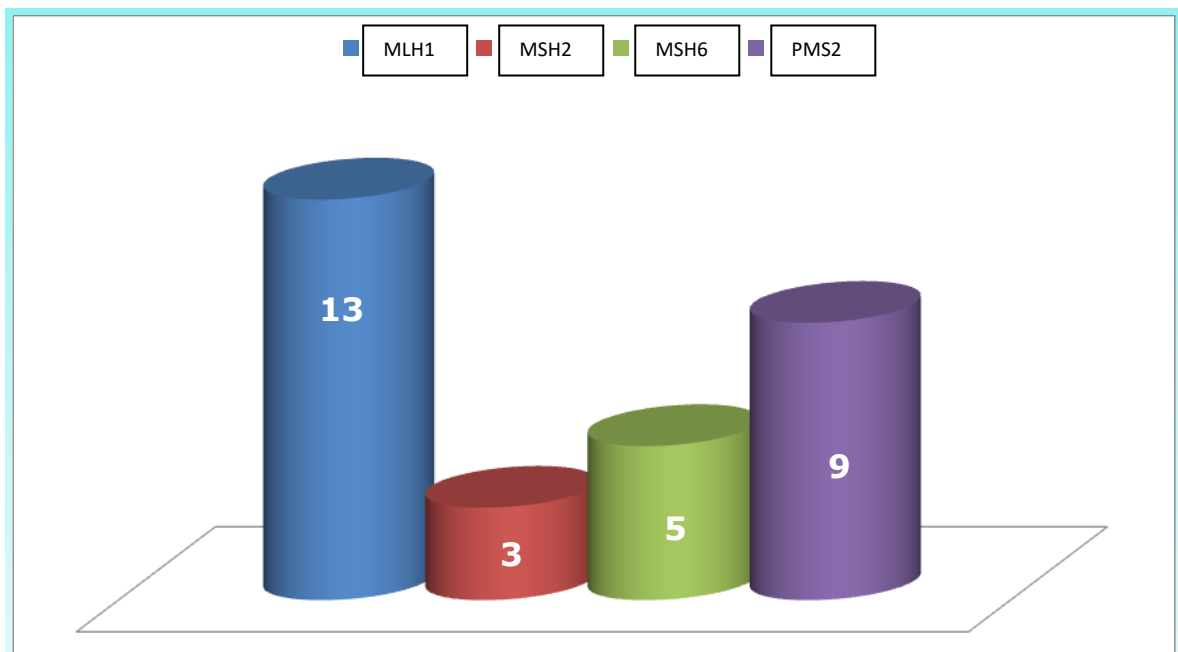
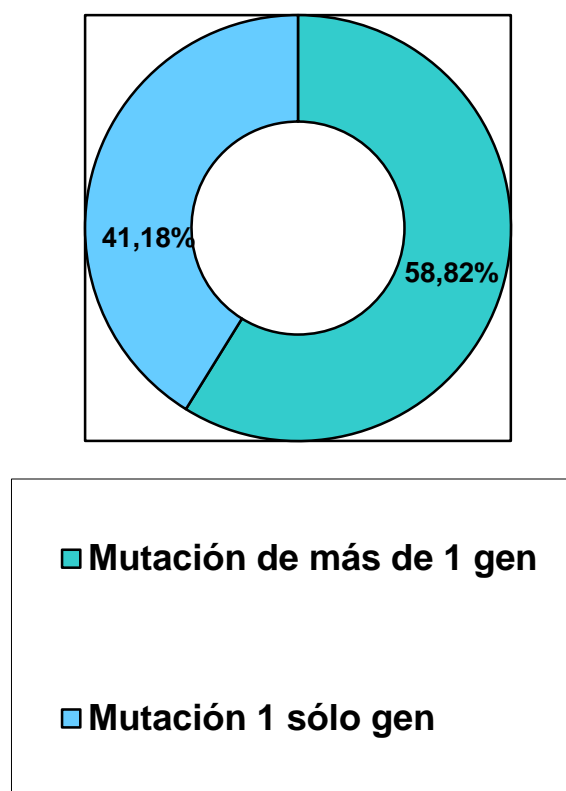


Gráfico 11: Distribución en función de la mutación de 1 sólo gen o varios genes



Una vez seleccionadas las pacientes que presentaban alguna mutación en alguno de los genes reparadores procedemos al análisis estadístico mediante el paquete estadístico STATA.

1) Edad

El primer parámetro analizado y uno de los objetivos de nuestra hipótesis fue el análisis de la edad de las pacientes. Se establecieron dos grupos según rango de edad: un primero de pacientes con edades inferiores a 50 años y otro con edades iguales o superiores a 50 años. Se observó que hubo 34 pacientes (40,96%) en el primer grupo de

edad y 49 pacientes (59,04%) en el segundo grupo de edad. De las 34 pacientes menores de 50 años, hubo 9 casos de mutaciones de los genes reparadores mientras que de las 49 pacientes con edades igual o superior a 50 años hubo 8 casos de mutaciones de los genes reparadores.

La edad media en el grupo de pacientes con mutaciones compatibles con síndrome de Lynch fue de 47,53 (rango 33-63) y por tanto inferior a la edad media de la muestra analizada que fue de 52 años. La mediana de las pacientes con alteración de los genes reparadores fue de 49, y por tanto inferior a la mediana de 52 que presenta la muestra general de nuestro estudio.

Como conclusión podemos inferir que si hubiéramos establecido el punto de corte en 50 años para realizar el test inmunohistoquímico en pieza tumoral de cáncer de endometrio, se habrían perdido casi la mitad de las pacientes diagnosticadas (el 47,06 %) ($p = 0,260$) (Tabla VIII).

Tabla VIII: Distribución de edad de las pacientes en mayor o menor a 50 años y su relación con respecto a la inestabilidad de los genes reparadores

MSI positivo			
Edad	No	Sí	Total
< 50 años	25	9	34
	37,88%	52,94%	40,96%
> 50 años	41	8	49
	62,12%	47,06%	59,04%
	66	17	83

Pearson $\chi^2(1) = 1.2682$ Pr = 0.260

El 47.06% de las mujeres con al menos una mutación por IHQ, tenían igual o más de 50 años.

2) Menopausia

Un parámetro similar al previo es el estatus menopáusico de las pacientes, puesto que la edad media de la menopausia de nuestras pacientes fue de 49,65 años. Por tanto se establecieron dos grupos: premenopáusicas y posmenopáusicas. De las 38 pacientes que se encontraban en el grupo de las premenopáusicas, 13 (76,47%) presentaban mutación de alguno de los genes reparadores mientras que de las 45 posmenopáusicas hubo 4 (23,53%) que presentaban alguna mutación.

Por ello, si hubiéramos realizado el estudio únicamente en premenopáusicas, habríamos de dejado de diagnosticar el 23,5% de las mujeres de nuestra muestra alcanzando significación estadística ($p = 0,004$) (Tabla IX).

Tabla IX: Distribución de edad de las pacientes en función de su estatus menopáusico y su relación con respecto a la inestabilidad de los genes reparadores

	MSI positivo		
Edad	No	Sí	Total
Premenopáusica	25 37,88%	13 76,47%	38 45,78%
Posmenopáusica	41 62,12%	4 23,53%	45 54,22%
	66	17	83

Pearson $\chi^2(1) = 8.1108$ Pr = 0.004

El 23,05 % de las mujeres con al menos una mutación por IHQ eran posmenopáusicas, es decir, no se les hubiera realizado el test IHQ.

3) Antecedentes personales

Al analizar los antecedentes personales de las pacientes y en concreto los componentes del síndrome metabólico, observamos que con respecto a la HTA, se identifican 4 pacientes entre las 17 con mutación de los genes reparadores y por tanto un porcentaje muy similar al observado en la muestra general (23,53 % Vs 24,1%). La dislipemia fue vista en 2 pacientes entre el grupo con mutación (11,76%) y por tanto también similar al porcentaje de la muestra general (13,25%). Sin embargo, la diabetes mellitus tipo II sí que fue vista en una mayor proporción entre las mujeres con mutación de los genes reparadores con respecto a la población general (17,65 % Vs 8,43%).

También fue bastante similar entre las pacientes con mutación la presencia de antecedentes quirúrgicos ginecológicos (miomectomía, polipsectomía, quistectomía...) con respecto a la muestra general (11,76 % Vs 13,25%).

4) Antecedentes familiares

Otro de los aspectos analizados y de gran importancia dentro del síndrome de Lynch fueron los antecedentes familiares de primer y segundo grado de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch. Establecemos para ello 3 categorías: una atendiendo a los antecedentes familiares de cáncer de endometrio, otra atendiendo a los antecedentes familiares de cánceres de colon y una última categoría del resto de tumores asociados al síndrome de Lynch (ovario, estómago, intestino delgado, riñón/tracto urinario, ductus biliar, glándulas tumorales sebáceas, glioblastoma multiforme cerebral y páncreas).

Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer de endometrio, se observa como de los 17 casos de síndrome de Lynch, 16 de ellos (94,12%) no presentaba ningún antecedente de cáncer de endometrio mientras que el caso restante presentó un único antecedente familiar de cáncer de endometrio de segundo grado (tía materna) a una edad inferior a los 50 años (43 años).

Sin embargo hubo 9 pacientes con antecedentes familiares de cáncer de endometrio (10,84%), 6 pacientes en los que el cáncer de endometrio familiar fue a una edad igual o superior a los 50 años y 3 pacientes con edad inferior a los 50 años de las cuales sólo 1 presentó mutación de los genes reparadores.

Si únicamente hubiéramos incluido en el estudio a las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de endometrio, hubiéramos perdido al 94,12% de los casos positivos de mutaciones MSI de la muestra (Tabla X).

Tabla X: Distribución de las pacientes en función de los antecedentes familiares de cánceres de endometrio y su relación con la inestabilidad de los genes reparadores

Antecedentes Familiares de Cáncer de endometrio	MSI positivo		
	No	Sí	Total
No	58 87,88%	16 94,12%	74 89,16%
1 caso < 50 años	5 7,58%	1 5,88%	6 7,23%
1 caso > 50 años	3 4,55%	0 0,00%	3 3,61%
	66	17	83

Pearson $\chi^2(1) = 0.8854$ Pr = 0.642

Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer de colon, se observa como de los 17 casos de síndrome de Lynch, 13 de ellos (76,47%) no presentaba ningún antecedente de cáncer de colon mientras que de los 4 casos restantes, 2 de ellos tenían múltiples

antecedentes familiares (un caso con 7 familiares y otro caso con 3 familiares) mientras que los otros 2 tenían un único antecedente familiar de primer grado.,

Sin embargo encontramos 11 pacientes con antecedentes familiares de cáncer de colon (13,25%), 9 pacientes con un único antecedente familiar de primer o segundo grado y 2 pacientes con múltiples antecedentes familiares. De las 9 con un único antecedente familiar de cáncer de colon, sólo 2 presentaron mutación de los genes reparadores mientras que las 2 con múltiples antecedentes familiares sí que presentaron ambas mutaciones compatibles con síndrome de Lynch.

Si únicamente hubiéramos incluido en el estudio a las pacientes con antecedentes familiares de cáncer de colon, hubiéramos perdido al 76,47% de los casos de la muestra con resultados MSI positivos. Sin embargo observamos que la presencia de varios antecedentes familiares de cáncer de colon parece que sí que se relaciona con más probabilidad de presencia de síndrome de Lynch (Tabla XI)

Tabla XI: Distribución de las pacientes en función de los antecedentes familiares de cánceres de colon y su relación con la inestabilidad de los genes reparadores

Antecedentes Familiares de Cáncer de colon	MSI positivo		
	No	Sí	Total
No	59 89,39%	13 76,47%	72 86,75%
1 caso	7 10,61%	2 11,76%	9 10,84%
2 o más casos	0 0,00%	2 11,76%	2 2,41%
	66	17	83

Pearson $\chi^2(1) = 8,0417$ Pr = 0.018

Con respecto a los antecedentes familiares de otros cánceres relacionados con el síndrome de Lynch, se observa como de los 17 casos de síndrome de Lynch, 13 de ellos (76,47%) no presentaba ningún antecedente de otros cánceres distintos a endometrio o colon relacionados con síndrome de Lynch mientras que de los 4 casos restantes, 1 de ellos tenían múltiples antecedentes familiares (3 casos de cáncer gástrico, uno de ovario, otro de intestino y otro de páncreas) mientras que los otros 3 casos tenían un único antecedente familiar (2 de ellos cáncer de estómago de primer grado y el restante de cáncer de páncreas de segundo grado)

Sin embargo hubo 9 pacientes con antecedentes familiares de otros cánceres relacionados con síndrome de Lynch (10,84%), 7 pacientes con un único antecedente familiar de primer o segundo grado (la mayoría de ellos cáncer de ovario y en menor medida estómago, páncreas y renal) y 2 pacientes con múltiples antecedentes familiares. De las 7 con un único antecedente familiar, 3 presentaron mutación de los genes reparadores mientras que de las 2 con múltiples antecedentes familiares, 1 de ellos presentó mutaciones compatibles con síndrome de Lynch (Tabla XII).

Tabla XII: Distribución de las pacientes en función de los antecedentes familiares de otros cánceres relacionados con síndrome de Lynch y su relación con la inestabilidad de los genes reparadores

Antecedentes Familiares de otros cánceres relacionados con Síndrome de Lynch	MSI positivo		
	No	Sí	Total
No	61 92,42%	13 76,47%	74 89,16%
1 caso	4 6,06%	3 17,65%	7 8,43%
2 o más casos	1 1,52%	1 5,88%	2 2,41%
	66	17	83

Pearson $\chi^2(1) = 3,6076$ Pr = 0.165

De acuerdo con las últimas investigaciones sobre la posibilidad del papel de la inestabilidad de los genes reparadores en la génesis de algunos cánceres de mama, se ha observado que en nuestra muestra 13 pacientes presentaban al menos algún antecedente de cáncer de mama (15,66%). Se observa que 5 de ellas presentaban mutación de los genes reparadores (Tabla XIII).

Tabla XIII: Distribución de las pacientes en función de los antecedentes familiares de cáncer de mama y su relación con la inestabilidad de los genes reparadores

	MSI positivo		
	No	Sí	Total
Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama			
No	58 87,88%	12 70,59%	70 84,34%
Si	8 12,12%	5 29,41%	13 15,66%
	66	17	83

Con respecto a los antecedentes personales, de las 17 pacientes que presentaban alguna de las mutaciones, se observa que únicamente una de ellas presentó un antecedente personal de cáncer relacionado con el síndrome de Lynch además del cáncer de endometrio (un caso de cáncer de colon que se desarrolló 3 años después del cáncer de endometrio).

Con respecto a los criterios de Amsterdam II, únicamente 5 pacientes de las 83 de la muestra (6,02%) cumplían los criterios para población de riesgo de Síndrome de Lynch. De las 5 pacientes, 3 sí que presentaron finalmente una mutación en alguno de los genes reparadores (Tabla XIV).

Tabla XVI: Cumplimiento de Criterios de Amsterdam II en las pacientes del estudio y su relación con la mutación de los genes reparadores

		MSI Positivo	
Criterios de Amsterdam II	N	Si	No
No	78 93,98%	14 82,35%	64 96,97%
Si	5 6,02%	3 17,65%	2 3,03%
	83	17	66

De los criterios de Bethesda, 23 pacientes (27,71%) de nuestra muestra cumplía estos criterios (más amplios que los de Amsterdam II y que incluye población ginecológica). De las 23 pacientes que cumplían los criterios, finalmente 7 pacientes presentaron mutación de alguno de los genes reparadores (Tabla XVII).

Tabla XVII: Cumplimiento de Criterios de Bethesda en las pacientes del estudio y su relación con la mutación de genes reparadores

		MSI Positivo	
Criterios de Bethesda	N	Si	No
No	60 72,29%	10 58,82%	50 75,76%
Si	23 27,71%	7 41,18%	16 24,24%
	83	17	66

Finalmente, al calcular el porcentaje de riesgo de presentar mutación de los genes reparadores MSH1, MSH2 y MSH6 según el modelo predictor PREMM 1,2,6, se observó que todas las pacientes de nuestra muestra, al tener un antecedente personal de cáncer de endometrio independientemente de la edad, ya supone un riesgo mínimo del 5,3%. El programa considera candidatas a considerar la derivación para evaluación genética y/o prueba molecular de la pieza tumoral para inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica un mínimo porcentaje del 5%. Por tanto, todas las pacientes de la muestra, al presentar un porcentaje mínimo del 5,3%, serían candidatas a realizar dicha prueba.

La mayoría de las pacientes (57 pacientes, 68,67 %) presenta un riesgo entre el 5 % y el 6% y las encuadraríamos en un primer grupo. 17 pacientes (20,48%) estarían encuadradas en un segundo grupo y son aquellas que presentan un riesgo entre el 6 y el 10%. Finalmente, estaría un tercer grupo con un riesgo superior al 10%, en el que se incluyen las restantes 9 pacientes (10,84%).

La media de riesgo de las pacientes es de un 5.6 % con un percentil 25 del 5,4% y un percentil 75 del 6,7%, lo que implica que la gran mayoría de las pacientes de la muestra están incluidas dentro del grupo de bajo riesgo. La paciente con un menor riesgo fue de un 5,3% (que corresponde a una paciente con cáncer de endometrio a los 65 años y sin ningún antecedente más familiar ni personal de cánceres asociados a síndrome de Lynch) mientras que la de mayor riesgo fue del 98%.

De las 17 pacientes de nuestra muestra que finalmente presentaron mutación de alguno de los genes reparadores, se observó que 8 pacientes (47,05%) estaban incluidas en el primer grupo de bajo riesgo (con riesgos comprendidos entre 5,4 % y 5,8 %), 7 pacientes (41,18%) se incluyeron en el grupo de riesgo intermedio (entre 6% y 9,2%) y las 2 pacientes (11,77%) restante en el grupo de alto riesgo (69,2% y 98%) (Tablas XVIII y XIX).

Tabla XVIII: Resumen de PREMM 1,2,6 en la muestra

	N	p50	p25	p75	min	max
PREM 1,2,6	83	5,6	5,4	6,7	5,3	98

Tabla XIX: Relación de la mutación de los genes reparadores con respecto a la herramienta PREMM 1,2,6

		MSI Positivo	
PREMM 1,2,6	N	Si	No
5-6 %	57 68,67%	8 47,06%	49 74,24%
6,1-10%	17 20,48%	7 41,18%	10 15,15%
10,1-100%	9 10,84%	2 11,76%	7 10,61%
	83	17	66

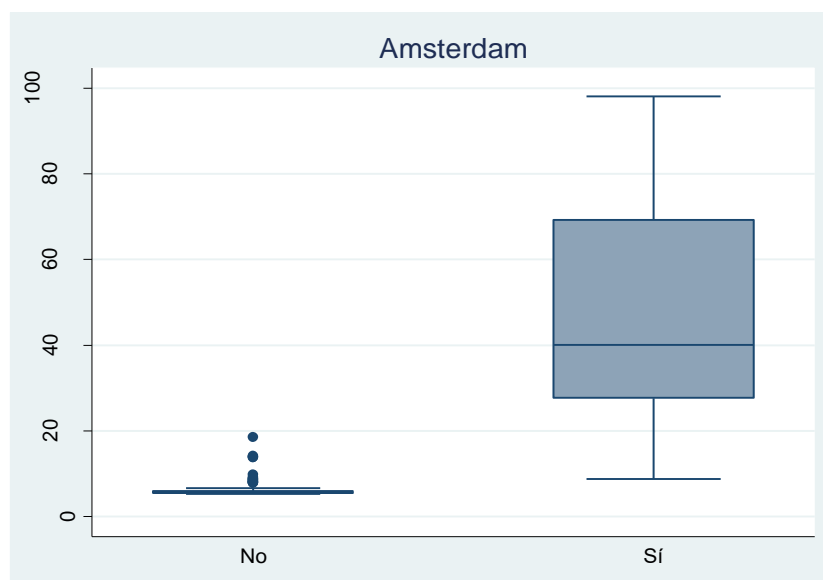
Por último, realizamos una comparación entre los criterios de Amsterdam II y los criterios de Bethesda con respecto a la aplicación PREM 1,2,6.

Al comparar los criterios de Amsterdam II con PREM 1,2,6 objetivamos que las pacientes que cumplen criterios de Amsterdam II presentan una probabilidad mayor de MSI + en la aplicación PREMM 1,2,6 que las que no cumplen (mediana 40,10% vs 5,50%, respectivamente) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.0003$).

Tabla XX: Comparación del cumplimiento de criterios de Amsterdam II con respecto a la probabilidad de MSI + con la aplicación PREMM 1,2,6.

Criterios Amsterdam II	N	Mediana	p5	p95
No	78	5,50%	5,30%	13,90%
Si	5	40,10%	8,80%	98%
Total	83	5,60%	5,30%	18,50%

Gráfica 12: Distribución de la probabilidad de MSI + obtenida en la aplicación PREMM 1,2,6 según cumplimiento de criterios de Amsterdam II.

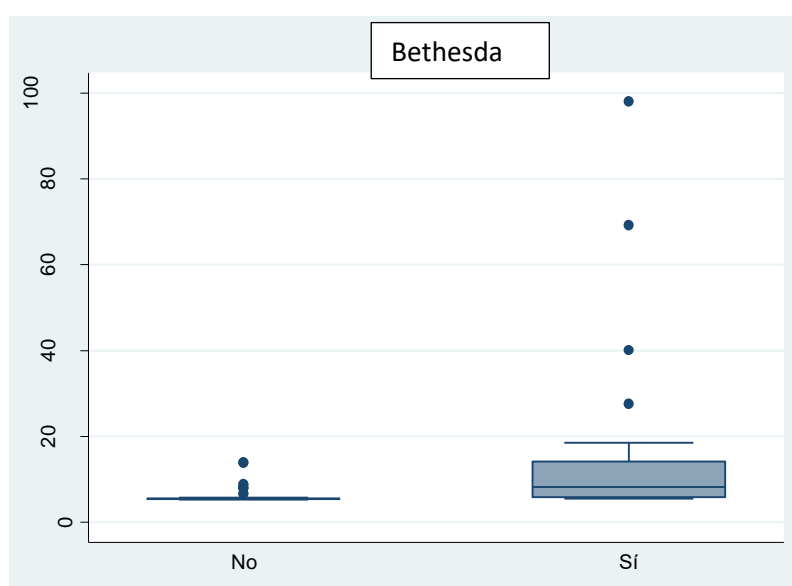


Al comparar los criterios de Bethesda con PREM 1,2,6 objetivamos que las pacientes que cumplen criterios de Bethesda tienen una probabilidad mayor de MSI + en la aplicación PREMM 1,2,6 que las que no cumplen (mediana 8,20% vs 5,50%, respectivamente) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla XXI: Comparación del cumplimiento de criterios de Bethesda con respecto a la probabilidad de MSI + con la aplicación PREMM 1,2,6.

Criterios Bethesda	N	Mediana	p5	p95
No	60	5,50%	5,30%	8,85%
Si	23	8,20%	5,70%	69,20%
Total	83	5,60%	5,30%	18,50%

Gráfica 13: Distribución de la probabilidad de MSI + obtenida en la aplicación PREMM 1,2,6 según cumplimiento de criterios de Bethesda.

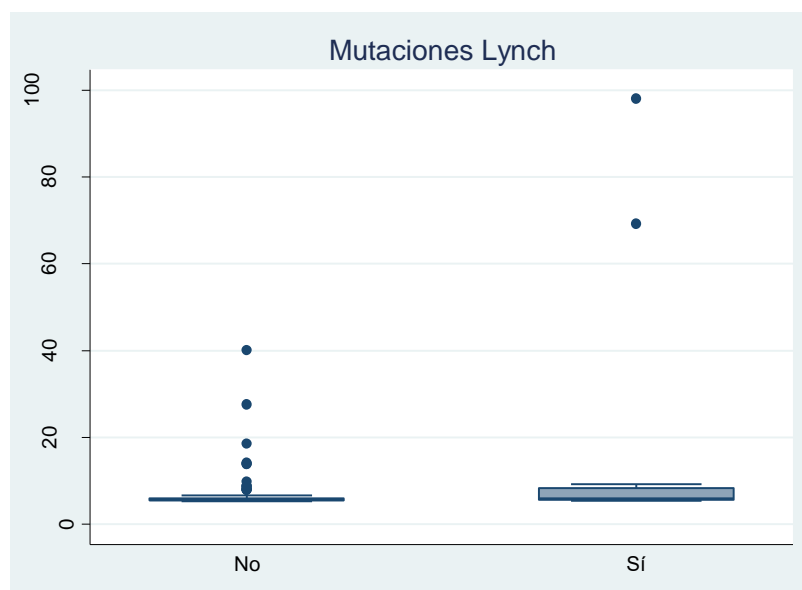


Finalmente, al realizar una comparación entre la probabilidad de MSI + en la aplicación PREM 1,2,6 con respecto al resultado final de MSI+ demostrado por IHQ en pieza quirúrgica, se observó que las pacientes que presentan MSI + mediante IHQ presenta una mayor posibilidad expresada en porcentaje en la aplicación PREMM 1,2,6 que las que presentan MSI – (mediana 6,00% vs 5,50%, respectivamente) pero esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p = 0,025$).

Tabla XXII: Comparación de MSI+ mediante IHQ en pieza quirúrgica con respecto a la probabilidad de MSI + con la aplicación PREMM 1,2,6.

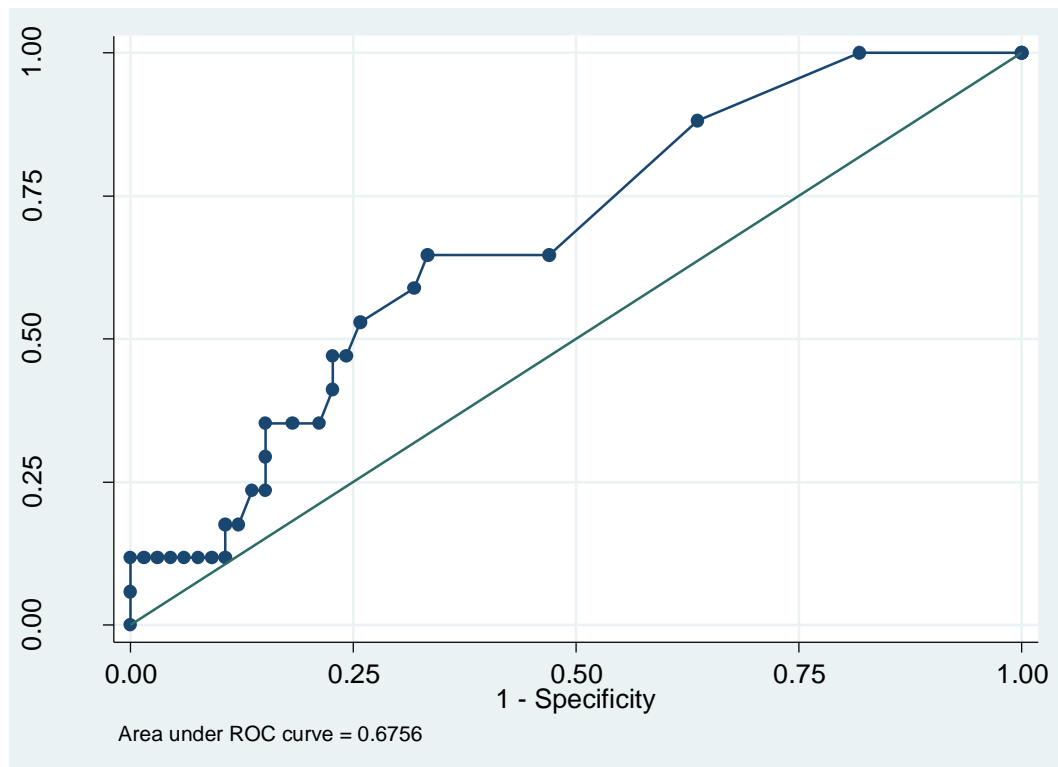
MSI +	N	Mediana	p5	p95
No	66	5,50%	5,30%	14,20%
Si	17	6,00%	5,40%	98,00%
Total	83	5,60%	5,30%	18,50%

Gráfica 14: Distribución de la positividad de MSI mediante IHQ en pieza quirúrgica comparado con la probabilidad de MSI + expresada en porcentaje obtenida según la aplicación PREMM 1,2,6.



Un último análisis realizado fue la valoración de la sensibilidad de la prueba PREM 1,2,6 con respecto a la positividad de MSI, lo cual se analizó mediante el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). El AUC ROC oscila entre 0.5 y 1, interpretándose un área igual a 1 como una discriminación perfecta y 0.5 como una discriminación igual a la esperada por azar. Se considera un área aceptable por encima de 0.7. El área bajo la curva resulta igual a 0.676, con lo no puede concluirse que PREM 1,2,6 sea un buen instrumento para discriminar MSI+ en IHQ.

Gráfica 15: Área bajo la curva ROC al comparar MSI+ en IHQ con respecto a la probabilidad de MSI + expresado en porcentaje mediante la aplicación PREM 1,2,6.



5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Existe en la literatura científica la presencia de artículos que han examinado el cribado del síndrome de Lynch. Sin embargo, algunos de estos artículos poseen una casuística limitada. Además muchas de estas publicaciones tratan el síndrome de Lynch desde el punto de vista del cáncer de colon (15, 117, 118, 119, 120, 121, 122) o de otros tumores relacionados con Síndrome de Lynch (tumores sebáceo (123); gástrico (124, 125); tracto urinario (126); páncreas (127); habiendo muy pocos que lo aborden desde el punto de vista ginecológico y su relación con respecto a tumores ginecológicos, especialmente el cáncer de endometrio y, en mucha menor medida, aquellos que tratan el cáncer de ovario (128) o el de mama (129).

En nuestro estudio se analizó una cohorte de 83 pacientes menores de 65 años diagnosticadas de cáncer de endometrio durante un periodo de 5 años, y nos permitió seleccionar aquellas pacientes que presentaban mutaciones de los genes reparadores.

El número de pacientes de nuestro estudio (83 casos), aunque pueda suponer una cierta limitación a la hora de interpretar los resultados, es similar al encontrado en la literatura en artículos en los que se analizan pacientes procedentes de un único centro sanitario (70 pacientes en Garg et al (83), 72 pacientes en Vierkoetter et al (10) ó 90 pacientes en Walsh et al (9)). Sin embargo, observamos artículos que analizan un número inferior de pacientes (56 pacientes en Shih et al (7) ó 41 pacientes en Pecorino et al (130)). Hay estudios con mayor número de pacientes (N= 543 en Hampel et al (1); N= 381, Ring et al (131); N= 696, Stelloo et al (132); N= 242, en Watkins et al (101), aunque si bien eran reclutadas entre varios hospitales de una misma ciudad o a través de bases de datos oncológicas nacionales (Xu et al en China (133) o Ketabi et al en Dinamarca (96); Kastrinos et al en Estados Unidos (2), circunstancia complicada en nuestro caso al ser difícil obtener datos de hospitales diferentes a aquel en el que se elabora la labor asistencial. Otros estudios presentaron también un mayor número de pacientes (N = 413, Buttin et al (26)), aunque si bien en este caso fue por tener un mayor periodo de estudio (10 años), el doble de tiempo que en nuestro estudio. Seguramente los datos

obtenidos en nuestro estudio puedan verse reafirmados en un futuro con estudios que incluyan un mayor número de casos y durante un mayor periodo de tiempo.

Además a lo largo de los años del estudio, se ha producido un mayor conocimiento del síndrome de Lynch desde el punto de vista ginecológico, lo que hace que se hayan recogido más pacientes durante la última parte del periodo de estudio que al comienzo del mismo debido a la mayor motivación por parte de los ginecólogos participantes en la etapa de selección de las pacientes, lo que puede influir en la homogeneidad de la muestra.

Además, hemos podido observar durante el periodo de estudio que varias de las pacientes presentaban al diagnóstico un estadio avanzado y, por tanto, un estadio no quirúrgico y no susceptible de ser incluida en el estudio. Sería, por tanto, aconsejable realizar una correcta educación de las pacientes sobre los síntomas de alarma por los cuales deberían consultar para poder realizar un diagnóstico a tiempo y de esa manera no limitar la posibilidad de un diagnóstico precoz.

Con respecto al número de pacientes con mutación en los genes reparadores, se ha observado que en nuestro estudio hay un número de pacientes similar al de la literatura. En nuestro caso hubo 17 pacientes de 83 (20,48%). En Backes et al (6) se identificaron 47 pacientes de 384 (12,24%), si bien en este caso, aunque no se estableció un límite de edad a la hora de escoger a la población para realizar el estudio inmunohistoquímico, sí que solo fueron referidas a consejo genético aquellas que presentaban una edad inferior a 60 años. En Hampel et al (1) hubo 118 casos de inmunohistoquímica alterada de 543 pacientes (21,7%), lo que representa un porcentaje ligeramente superior al de nuestro estudio, aunque en este caso no se estableció tampoco límite de edad. También ligeramente superior fue el porcentaje en Buttin et al (26) que describen 94 casos de MSI positivos de 413 cánceres de endometrio (22,76 %) y de forma similar en Stelloo et al (132) donde identifican 180 casos de MSI positivos de 696 cánceres de endometrio (25,86%). Sin embargo, existen casos con porcentajes inferiores al nuestro como Ring et al (131) que identifica a 22 pacientes con mutación de 381, es decir un 5,8 % o Watkins et al (101) con un 4,5 %. Walsh et al (9) identificó 9 pacientes de 72 (12,5%), en una población seleccionada de cánceres de endometrio en mujeres menores de 45

años o bien con cáncer de endometrio y ovario sincrónicos. También en población seleccionada (cánceres de endometrio menores de 50 años) observamos el estudio de Walsh et al (134) que muestra un 17,8 % (26 de 146 pacientes) y el de Garg et al (83) o Shih et al (7) con cánceres de endometrio menores de 40 años (16,67 % y 16,07 % respectivamente). Otros artículos no tienen en cuenta las mutaciones de todos los genes reparadores como en el caso de Kastrinos et al (2) donde sólo se analizan las mutaciones MSH1 y MSH2 por lo que obtienen un porcentaje inferior de casos (285 de 1914, 14,89%). En otros casos, se realiza un análisis descriptivo de pacientes con síndrome de Lynch, sin especificar la población de la que se extrae por lo que no se puede calcular prevalencias (8, 92). Otros artículos como el de Viertokker et al (105) identifican 7 casos entre 90 (7,8%) entre pacientes con cáncer de ovario endometriode o células claras, mostrando por tanto una menor prevalencia que en los casos de cáncer de endometrio.

Si atendemos a los genes reparadores por separado, observamos que en la literatura se hace un especial hincapié en la mayor prevalencia de la mutación MSH-6 en las pacientes que presentan cáncer de endometrio. Tanto Hendricks et al (89) como Rubio et al (90) observan un riesgo acumulativo de cáncer de endometrio en las pacientes con mutación MSH-6, muy superior con respecto a los otros genes reparadores. Sin embargo, en nuestra muestra observamos que la mutación MSH-6 está presente en 5 pacientes de las 17 pacientes con mutación MMR (29,41%), siendo muy inferior por ejemplo a la presencia de la mutación MLH-1, que es la mayoritaria en nuestra muestra (76,47%).

5.1. EDAD

Uno de los principales factores que hemos considerado como fundamentales a la hora de realizar el estudio es la edad de las pacientes. Desde la aparición de los primeros artículos que hablan acerca del síndrome de Lynch siempre se ha hecho hincapié en que puesto que se trata de una predisposición genética, la edad media de aparición del cáncer de endometrio sería inferior a la edad media a la que se produce el cáncer de endometrio en pacientes sin presencia de síndrome de Lynch.

Los primeros criterios de Amsterdam I, que no incluían cáncer de endometrio como uno de los cánceres relacionados con síndrome de Lynch, se establecía una edad límite de 50 años a la que un familiar debe presentar cáncer de colon para poderse incluir dentro de los criterios para comenzar el estudio. Los criterios japoneses también establecen una edad límite de 50 años (17).

Posteriormente los criterios de Amsterdam II que ya incluye el cáncer de endometrio como uno de los tumores relacionados con el síndrome de Lynch, se eleva la edad de 50 a 55 años como edad límite a la que un familiar debe presentar cáncer relacionados con síndrome de Lynch para comenzar el estudio (17).

Los criterios de Bethesda establecen nuevamente el límite de 50 años para los cánceres relacionados con síndrome de Lynch de los familiares pero añade una nueva categoría acerca del antecedente personal de cáncer de colon y de endometrio. En el caso del cáncer de colon se establece una edad inferior a 50 años mientras que en el caso del cáncer de endometrio establece un límite de edad por debajo de los 45 años, por tanto un límite muy inferior al que hemos establecido en nuestro estudio de 65 años (17).

De acuerdo con los últimos datos de 2015 en población española, se observa que el 40% de los cánceres de endometrio se diagnostican por encima de los 65 años, y por tanto no pueden ser incluidas en nuestro estudio por el límite de edad establecido. Del 60 % restante, el 58,33 % se diagnostican entre los 55 y los 65 años, y el 41,67 % restante por debajo de los 55 años. En nuestra muestra observamos un 57,83 % en el primer grupo

de edad y un 42,17 % en el segundo grupo de edad respectivamente, por lo que observamos una muestra bastante homogénea y muy similar a la de la población española.

Observamos una edad media de nuestra muestra de 52 años con una mediana también de 52 años, lo que muestra también la homogeneidad de la muestra. La edad media de las pacientes que presentaron sospecha de síndrome de Lynch fue de 47,53 años y por tanto ligeramente inferior a la edad media global de la muestra.

Si atendemos a la literatura, como comentamos previamente en el artículo de Backes et al (6) no establecen un límite de edad a la hora de seleccionar a las pacientes para realización de la inmunohistoquímica, pero de las 47 pacientes que presentan mutación de los genes reparadores, sólo son remitidas a consejo genético aquellas que presentan una edad inferior a 60 años o con antecedentes familiares importantes por lo que descartan a 26 pacientes. No se especifica la edad media de la población estudiada ni tampoco la edad media de las pacientes con mutación de los genes reparadores.

Hampel et al (1) durante un periodo de seguimiento de 5 años, no establece un criterio de edad a la hora de seleccionar a las pacientes con cáncer de endometrio a las que realiza un análisis inmunohistoquímico. Dentro de las pacientes que presentan mutación de los genes reparadores, presentan una edad media de 54,6 años (rango 39-69, mediana 55), por tanto una edad media superior a la de nuestro estudio (47,53 años). Sin embargo, observamos que no establecen límite de edad y existen pacientes con una edad superior a nuestro límite de 65 años (de las pacientes con mutación, una tiene 68 y otra 69 años) y de ahí que la edad media de su estudio sea superior al nuestro. Establecen además un grupo de pacientes con mutaciones de significado incierto, la mayoría de ellas polimorfismos, con una edad media de 59,7 años (rango 38-83, mediana 59,5) y por el mismo motivo explicado anteriormente, lógicamente una edad media superior a la de nuestro estudio.

Ring et al (131) tampoco establece un límite de edad a la hora de seleccionar a las pacientes. De las 21 pacientes a las que se identifica una mutación MMR, 10 de ellas

(47,62%) presentan una edad superior a los 50 años y, por tanto, un resultado muy similar a nuestro estudio (47,06%).

Kastrino et al (2) analiza únicamente los pacientes con mutaciones MSH1 y 2 y observa una edad media de aparición de cáncer de endometrio de 45,8 +/- 05 para MSH1 y 45,5 +/-04 para MSH 2, con una edad ligeramente superior en ambos casos que para la aparición de cáncer de colon (42, 2 y 44,8 años respectivamente) y una edad inferior a la del diagnóstico de otros cánceres relacionados con el Síndrome de Lynch (49,1 y 49,6 años respectivamente). Broaddus et al (92) selecciona a pacientes por debajo de los 50 años y observa una edad media al diagnóstico de cáncer de endometrio en pacientes con inestabilidad de microsatélites de 46,8 años. Mientras que Garg et al (83) y Shih et al (7) establecen un límite aún más inferior (40 años) para sus estudios con una edad media al diagnóstico de cáncer de endometrio de 36 años en ambos (rangos 31-40 y 24-40 respectivamente). Por tanto, estos artículos no son muy comparables al nuestro debido al punto de corte tan bajo de edad que establecen para realizar el estudio de inestabilidad de microsatélites.

En Walsh et al (9), establecen 2 grupos de estudio, uno con cáncer de endometrio con un límite de edad de 45 años y otro con cánceres sincrónicos de endometrio y ovario sin límite de edad. El grupo de pacientes con sólo cáncer de endometrio presentan una edad media de 39 años (rango 29-44) y por tanto inferior a la del nuestro al establecer un límite superior de edad muy inferior al nuestro. En el grupo con cáncer sincrónico de endometrio y ovario, sin límite de edad, presentan una edad media de 42 años (rango 31-52) e igualmente inferior a nuestra edad media aún sin establecer límite de edad en este grupo. En Ota et al (135) y Garg et al (83) establecen un límite de edad de 40 años a la hora de realizar el estudio de mutación de los genes reparadores mientras que en Pecorino et al (130) se establece un límite de edad de 50 años a la hora de seleccionar a las pacientes para ser incluidas en el estudio.

Otros artículos, sin embargo, al igual que nosotros, comparan las diferencias de edad media entre las pacientes con alteración inmunohistoquímica y la que no. Por ejemplo, en Vierkoetter et al (105), aunque su motivo de análisis es el cáncer de ovario y no de endometrio como nuestro caso, y no establecen límite de edad, se observa en su muestra

una edad media de 47 años (rango 39-53) en las pacientes con mutaciones MMR. En la muestra comparativa sin mutación MMR la edad media fue de 58 años (rango 38-84). La edad media de las pacientes con mutación MMR fue similar a la nuestra (47 Vs 47,53), aunque en su caso la paciente que presentó mayor edad fue 53 años, lo que contrasta con nuestro estudio donde la paciente con mayor edad que presentó mutación fue de 63 años.

Walsh et al (134) compara dentro de un grupo con pacientes con cáncer de endometrio con un límite de edad de 50 años, con una edad media al diagnóstico de 45,1 años (rango 28-50). En las pacientes con presunto síndrome de Lynch la edad media fue de 46,5 años (rango 39-50) mientras que en los pacientes sin síndrome de Lynch fue de 44,6 años (rango 28-50). Es decir, el grupo con síndrome de Lynch, al contrario de la presunción en la literatura, tenía una edad media superior al diagnóstico que el grupo control y además no se identificó a ninguna paciente con una edad inferior a 39 años.

Por otro lado, en la literatura encontramos estudios que únicamente realizan estudios de pacientes con síndrome de Lynch sin grupo sano de control. Entre ellos destacamos Nebgen et al (8) en cuyo grupo de 55 pacientes analizadas con síndrome de Lynch la edad media fue de 39,5 años (rango 25-73).

Ketabi et al (96) realiza un análisis de supervivencia en mujeres con riesgo de cáncer de endometrio, perteneciente a familias con miembros con síndrome de Lynch o que cumplen criterios de Amsterdam en Dinamarca con un periodo de seguimiento medio de 7,9 años. La edad media de estas mujeres fue de 55 años, observando únicamente un edad ligeramente inferior en las familias con Síndrome de Lynch (54 años), mientras que en las familias que cumplían criterios de Amsterdam fue muy superior (65 años). La edad media de las mujeres a las que se diagnosticó cáncer de endometrio durante el periodo de seguimiento y que presentaron mutación en los genes reparadores (n=13) fue de 54,54 años. Quizá este sea el estudio que se asemeja más al nuestro en cuanto a su diseño y llama la atención que la edad media de las pacientes diagnosticadas durante el seguimiento fue algo superior a la de nuestro estudio (54,54 Vs 47, 53 años). En los 4 casos que diagnosticaron de cáncer de ovario con síndrome de Lynch la edad media fue muy inferior (39,75) mientras que entre los 5 casos de hiperplasia fue de 48,8.

Banno et al (20) encuentra una edad media al diagnóstico de cáncer de endometrio de las pacientes con mutación MMR (N= 18) de 50,11 años y una mediana de 52 años (rango 34-65). Por tanto, en su estudio, tiene una media ligeramente inferior a la nuestra con una mediana igual a la de nuestro estudio pero identifica una paciente con 65 años y por tanto superior a nuestra paciente con edad más elevada (63 años).

Hay sin embargo artículos como el de Buttin et al (26) donde comparan una cohorte de pacientes con cáncer de endometrio con mutación MMR y sin MMR con edades medias al diagnóstico de 55,4 Vs 63 años respectivamente. Un artículo similar al anterior como el de Xu et al (133) es llamativo puesto que no encuentra diferencias de edad entre los 2 grupos (54,3 +/- 8,5 para los casos con mutación positiva y 54,4 +/- 8,5 para los que no presentaban mutación).

5.2. ANTECEDENTES PERSONALES

En la literatura, hay pocos artículos que describan los antecedentes personales de las pacientes. Uno de los aspectos en los que más inciden es el índice de masa corporal (IMC), debido a la mayor prevalencia de cáncer de endometrio en este grupo de población. Estos artículos pretenden demostrar si hay diferencias en el índice de masa corporal entre las pacientes con cáncer de endometrio asociado a síndrome de Lynch y las que no están asociadas. En nuestro estudio, no pudimos estudiar el IMC, puesto que a pesar de que era uno de los parámetros a considerar durante la recogida de datos, se recogió en muy pocas pacientes, por lo que no fue posible analizarlo. Walsh et al (9) encuentran un IMC medio de 26 en las pacientes con cáncer de endometrio asociado a síndrome de Lynch, es decir sobrepeso pero no obesidad. Nebgen et al (8) encuentra un 51% de pacientes con sobrepeso u obesidad entre las pacientes de riesgo para síndrome de Lynch con un IMC medio de 29,6 para las pacientes que desarrollaron patología endometrial (hiperplasia o cáncer de endometrio). Por tanto también identifica

sobrepeso entre las pacientes, aunque próximo al rango de obesidad. Garg et al (83) identifica un 45% de obesidad y un 12% de sobrepeso entre la muestra de pacientes con cáncer de endometrio menores de 40 años que analiza. Pero mientras que el IMC medio entre las pacientes negativas para el estudio inmunohistoquímico (IHQ) es de 31,5 (obesidad), el IMC medio para las que presentan estudio IHQ positivo fue de 23,4 (normal). Un estudio similar es el de Shih et al (7) que también estudia los cánceres de endometrio en menores de 40 años con IMC medio de 26,6 (sobrepeso). Sin embargo al comparar ambos grupos encontramos, al igual que en el caso anterior, diferencias importantes entre las pacientes con mutación MMR negativa y positiva (IMC medio de 31,2 Vs 23,4 respectivamente).

Como conclusión, podemos inferir que en la literatura encontramos que las pacientes con cáncer de endometrio y síndrome de Lynch presentan un IMC medio normal o sobrepeso pero en ningún caso obesidad así como un IMC menor según se es más restrictivo en la edad que se pone como límite a la hora de realizar el estudio IHQ.

Otro aspecto analizado en la literatura es la etnia, que en nuestro caso debido a la homogeneidad en nuestra área, no fue tomada en cuenta. En los estudios (la mayoría de población procedente de Estados Unidos), la raza caucásica fue la más prevalente con intervalos que varían del 68 al 90% dependiendo del estudio (1, 8, 9, 26, 83). Kost et al (136) analiza el subgrupo de población hispana en Estados Unidos sin observar diferencias con respecto a otras etnias.

No hay sin embargo muchos artículos en la literatura que hagan un análisis descriptivo de otros antecedentes personales de las pacientes que son descritos en nuestro estudio como HTA. DM II, antecedentes quirúrgicos ginecológicos etc...Únicamente Garg et al (83) describe un 5,71 % de DM II en su muestra con un 7,41% de pacientes con ovarios con morfología de poliquísticos y sospechosas de SOP.

Staff et al (137) se hace eco de la circunstancia de que existen datos limitados sobre los factores que modifican el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes con síndrome de Lynch. Para ello incluye en su estudio a 136 mujeres con mutación positiva de síndrome de Lynch y analiza las asociaciones entre el estilo de vida, factores hormonales,

reproductivos y médicos y el riesgo de cáncer de endometrio. Describe un aumento del riesgo de cáncer de endometrio asociado con diabetes tipo II e hipercolesterolemia en esas pacientes con mutación positiva así como también estadísticamente significativo con respecto a la duración de la terapia hormonal sustitutiva en estas pacientes. Por tanto, la prevención de la diabetes y la prevención de la terapia hormonal sustitutiva de larga duración son objetivos potenciales para la reducción del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres con síndrome de Lynch.

Con respecto a los antecedentes genésicos y la paridad de las pacientes con síndrome de Lynch y cáncer de endometrio tampoco encontramos muchos datos en la literatura. Nebgen et al (8) describe una mayoría de pacientes multíparas (78%) con el restante 22% de nulíparas, muy similar a nuestro estudio (72,46 % de multíparas y 27,54 % de nulíparas en muestra general y 70,59% de multíparas y 29,41 % de nulíparas entre las pacientes con mutación MMR). Llama sin embargo la atención el artículo de Garg et al (83) que identifica hasta un 76 % de nulíparas con un 23% de pacientes con historia de infertilidad, pero establece una edad de corte de 40 años para iniciar al estudio. Shih et al (7) muestra, con una edad de corte también de 40 años, un 100% de nuligestas en el grupo con mutación MMR sin pacientes con historia de infertilidad, pero sin alcanzar ninguno de los valores significación estadística.

Si atendemos al estatus menopáusico, sorprende la existencia de muy pocos artículos que tengan en cuenta esta variable, si bien es verdad que muchos de ellos establecen un punto de corte de edad muy bajo, en la edad fértil, y por tanto no pueden estudiar esta variable. Tan sólo Nebgen et al (8) encuentra en su muestra un 85 % de premenopausicas, un 12% de posmenopausicas y un 4% de perimenopausicas. En nuestro caso, aunque observamos en nuestra muestra global una proporción similar (45,78 % de premeopausicas y 54,22% de posmenopáusicas), en el caso de las pacientes con síndrome de Lynch vemos un 76,47% de premenopausicas y un 23,53% de posmenipausicas. Por tanto sin valores similares a los de la literatura, aunque con una proporción ligeramente superior de posmenopáusicas.

5.3. CARACTERIZACIÓN DE LOS TUMORES

Si analizamos las características de los cánceres de endometrio encontrados en la literatura en las pacientes con síndrome de Lynch, observamos en primer lugar los subtipos histológicos del cáncer de endometrio. Hampel et al (1) describe un 90% de adenocarcinomas endometrioides y un 10% de mixto adenocarcinoma endometrioide/células claras. Walsh et al (24) presenta en su muestra un 90% de adenocarcinomas endometrioides, un 8% de mixtos y un 2% de otros. Otro artículo del mismo autor muestra un 92% de adenocarcinomas endometrioides en pacientes con síndrome de Lynch frente a un 86% en la muestra general. Similares resultados muestra Banno et al (20) con un 89% de adenocarcinomas endometrioides en pacientes con mutación MMR. Buttin et al (26) encuentra una proporción algo inferior de endometrioides (78,6 %). En Shih et al (7) hay una diferencia importante entre el 66,7% de endometrioides en mujeres con mutación MMR y el 97,9% en mujeres sin mutación o el 91,1% en la muestra de población total estudiada. En la misma línea Broaddus et al (92) identifica una mayor proporción de carcinomas endometrioides en las pacientes sin mutación (97,6%) con respecto a las que presentan mutación compatible con síndrome de Lynch (86%). Nuestra muestra presenta un 88% de casos de adenocarcinoma endometrioide, muy similares a los artículos que muestran los subtipos histológicos de la población total de sus muestras. En el caso de las pacientes con mutación MMR compatible con síndrome de Lynch encontramos un 88,2% de adenocarcinomas endometrioides, muy similar por tanto a la población total y en sintonía con varios artículos de la literatura, aunque superior a los de otros artículos. Por último con respecto a este apartado, Vierkoetter (105) tiene en cuenta las pacientes con síndrome de Lynch y cáncer de ovario observando una histología endometrioide en el 86 % y de células claras en el 14 %.

Aparte del subtipo histológico, otro de los aspectos que podemos analizar de los tipos de cánceres de endometrio es el grado histológico (1, 2 ó 3). Walsh et al (134) encuentra que entre las pacientes con síndrome de Lynch hay un mayor porcentaje de tumores de grado elevado o grado 3 (18%) con respecto a las pacientes sin síndrome de Lynch (5%), mientras que Broaddus et al (92) identifica un 16,3% en las pacientes con

mutación y un 9,8 % entre las que no presentan mutación. Similar situación describe Garg et al (83) y Shih et al (7) aunque con una menor diferencia entre los grupos (11% entre las pacientes con mutación Vs 8,8% entre las pacientes sin mutación en el caso del artículo de Garg (83) y 11,1 % Vs 8,5 % en el caso del artículo de Shih (7) con un porcentaje de tumores de alto grado histológico de 8,9 en la población general). Banno et al (20) sin embargo encuentra una situación totalmente contraria a las previas con tan sólo un 5,5% de tumores de alto grado. En nuestro caso, encontramos un 8,33% de tumores de grado 3 de diferenciación histológica y por tanto un porcentaje inferior al visto en todos los artículos mientras que hubo un 4,55% de pobremente diferenciados en la población general. Es decir en nuestra muestra tanto las pacientes con síndrome de Lynch como las que no lo tuvieron presentaron un menor porcentaje de tumores de alto grado que lo descrito en la literatura. Por último, Vierkoetter et al (105) en su artículo acerca de los cánceres de ovario y síndrome de Lynch, describe un 28,57 % de tumores grado 1, 28,57 % de grado 2 y 42,85% de grado 3.

Un tercer aspecto importante, además del subtipo histológico y el grado de diferenciación, es el estadio FIGO en el que se encuadran los cánceres de endometrio y es un aspecto que también ha sido tratado en los diferentes artículos. Walsh et al (24) encuentra un 74% de tumores en estadio I, un 2% en estadio II, un 10% en estadio III y un 2% en estadio IV. Resultados similares observamos en Banno et al (20) con un 72% en estadio I, un 0% en estadio II, un 28% en estadio III y un 0 % en estadio IV o Buttin et al (26) con un 64,3% en estadio I, un 10,7% en estadio II, un 25% en estadio III y un 0 % en estadio IV. Garg et al (83) sin embargo recoge unos porcentajes muy distintos con un 11,11% de cánceres en estadio I, un 44,44% en estadio II, y un 44,44% en estadio III-IV, es decir una proporción muy inferior de cánceres en estadio I que en el resto de artículos descritos. Vierkoetter et al (105) en su población con cáncer de ovario y síndrome de Lynch recoge un 72% de cánceres en estadio I, un 14% en estadio II y otro 14% en estadio III.

Otros artículos comparan los estadios de los cánceres de endometrio entre la población que presenta síndrome de Lynch y la que no. Walsh et al (24) identifica un 55% de cánceres de endometrio en estadio I en pacientes con mutación MMR frente a un 79%

de cánceres de endometrio en estadio I en la muestra general. Shih et al (7) identifica sin embargo únicamente un 11,1 % de cánceres en estadio I en población con mutación MMR frente a un 83% en población sin mutación y un 71,4% en la población general. En nuestra muestra identificamos sin embargo un 47,06 % de cánceres de endometrio en estadio I, un 35,29% en estadio II y un 11,76% en estadio III en población susceptible de presentar síndrome de Lynch frente a un 60,26% en estadio I, un 20,51% en estadio II y un 19,23% en estadio III. Es decir que parece ser que en la población con inestabilidad de microsatélites hay una menor proporción de cánceres de endometrio en estadio I que en la población general pero no con tanta diferencia como observamos en la literatura.

5.4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Como hemos comentado previamente, además de la edad, el otro aspecto importante de cara al estudio de pacientes con riesgo de presentar síndrome de Lynch y que viene recogido en la herramienta PREMM 1,2,6 así como en los diferentes criterios de Amsterdam o Bethesda, son los antecedentes familiares de cánceres relacionados con síndrome de Lynch (colon, endometrio y otros).

Hampel et al (1) describe dentro de los 10 casos de su estudio con mutación compatible con síndrome de Lynch, 4 casos sin antecedentes familiares de cánceres relacionados con síndrome de Lynch. De los 6 restantes, 3 presentan múltiples antecedentes familiares de 1º o 2º grado de cánceres relacionados con síndrome de Lynch (6 casos, 6 casos y 5 casos respectivamente). Los otros 3 pacientes presentaron 2 casos, 1 caso y 1 caso respectivamente. Con respecto a antecedentes familiares de cánceres de endometrio hubo 4 pacientes que presentaron familiares de 1º o 2º grado con cáncer de endometrio (uno de ellos con 2 antecedentes). Por tanto Hampel (1) concluye que el 40% de sus pacientes no presentaron antecedentes familiares de cánceres asociados a

síndrome de Lynch y que además 4 de las 10 pacientes presentaron antecedentes de cáncer de endometrio, exactamente el mismo número de casos de pacientes que presentaron antecedentes de cáncer colorrectal (4 casos).

Ring et al (131) identifica hasta 8 casos dentro de los 21 con mutación MMR en los que no existen antecedentes familiares de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch (38,1%). Por tanto es un porcentaje algo inferior al descrito en nuestro estudio (52,94%). Watkins et al (101) identifica hasta un 25% de pacientes con mutación MMR que no presentan antecedentes familiares de cánceres relacionados con síndrome de Lynch.

Walsh et al (24) identifica 26 casos de pacientes sospechosos de poder presentar síndrome de Lynch por la presencia de inestabilidad de microsatélites. De estos 26, 14 (53,84%) presentan al menos 1 familiar con historia personal de cáncer pero sólo 7 de ellos presentan familiares de 1º grado con cánceres relacionados con síndrome de Lynch (26,92%). Mientras entre los casos de cánceres de endometrio sin mutación MMR encontró un 37,5% de familiares con historia personal de cánceres pero sólo 5,83% de familiares de 1º grado con cánceres relacionados con síndrome de Lynch. A pesar de la diferencia descrita entre ambos grupos con respecto a los antecedentes familiares no alcanzó significación estadística.

En los trabajos que consideran las mujeres con cánceres de endometrio menores de 40 años, se observa en Garg et al (83) un 44,44% de pacientes con antecedentes familiares de cánceres relacionados con síndrome de Lynch mientras que entre las pacientes sin mutación MMR no identifica ningún antecedente familiar de tumores relacionados con síndrome de Lynch. Shih et al (7) también describe que una historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch fue más común entre pacientes con mutación MMR (22,2% MMR anormal Vs 0 % sin mutación).

Banno et al (20) recluta a 72 pacientes con cáncer de endometrio y con 2 o más familiares con cánceres asociados a síndrome de Lynch. De estas 72 mujeres, 14 pacientes (19,44%) presentan inestabilidad de microsatélites.

Si comparamos lo descrito en la literatura con nuestros resultados, observamos que en nuestro caso 8 casos de los 18 encontrados con mutación de los genes reparadores presentan al menos 1 antecedente familiar con cáncer relacionado con síndrome de Lynch (47,06%). Por tanto se observa un porcentaje similar al descrito en los artículos comentados, es decir aproximadamente la mitad de los casos presentan antecedentes familiares compatibles.

Sin embargo en nuestro caso, aparte de recoger los antecedentes familiares, los separamos entre antecedentes familiares de cáncer de colon, cáncer de endometrio y el resto de cánceres asociados, así como si son familiares de 1º o 2º grado, de acuerdo a lo recogido en la herramienta PREMM 1,2,6. De tal forma que observamos 1 caso con antecedente familiar de cáncer de endometrio, 3 casos de antecedentes familiares de cáncer de colon, 3 casos de antecedentes familiares de otros cánceres relacionados con síndrome de Lynch y 1 caso con antecedente de cáncer de colon y cáncer asociado con síndrome de Lynch.

5.5. CRITERIOS DE AMSTERDAM II Y BETHESDA Y MODELOS PREDICTIVOS

Hay en la literatura muchos artículos hablando acerca de los criterios de sospecha para el diagnóstico de síndrome de Lynch, pero son artículos describiendo únicamente los criterios. Sin embargo son pocos los artículos en los que se incluya una muestra de población y comparen las pacientes que cumplen criterios y si realmente presentan finalmente una mutación de los genes reparadores compatibles con síndrome de Lynch.

Con respecto a los criterios de Amsterdam II, observamos en el caso de Hampel et al (1) un 30% de pacientes con mutación de los genes reparadores que cumplen los criterios.

Walsh et al (24) describe un porcentaje similar de pacientes que cumplen criterios (37,5%). Kastrinos et al (2) muestra que es más probable que cumplan los criterios de Amsterdam II lo que presentan mutación MSH2 que los que presentan mutación MSH1. Otro artículo de Walsh et al (24) encuentra 3 pacientes de los 9 pacientes con mutación MMR (33,33%) que cumplen criterios Amsterdam II.

Sin embargo en nuestro estudio sólo observamos 3 casos de los 17 que identificamos con mutación que cumplen criterios de Amsterdam II, es decir, un 17,64%. Por tanto se trata de un porcentaje algo inferior al descrito en la literatura. Identificamos además, entre las 66 pacientes con estudio inmunohistoquímico negativo, 2 casos que si cumplían criterios de Amsterdam II a pesar del estudio final negativo (3,03%).

Con respecto a los criterios de Bethesda, observamos en el caso de Hampel et al (1) un 20% de pacientes con mutación de los genes reparadores que cumplen los criterios (la mayoría de ellos además cumplen también simultáneamente los criterios de Amsterdam II). Walsh et al (24) selecciona una población de 72 pacientes que cumplen criterios de Bethesda para la realización del estudio inmunohistoquímico. De esas 72 pacientes, 9 de ellas (12%) tuvieron hallazgos moleculares acordes con riesgo de síndrome de Lynch.

En nuestro estudio, observamos 7 casos de los 17 que identificamos con mutación que cumplen criterios de Bethesda, es decir, un 41,18%. Por tanto se trata de un porcentaje superior al descrito en la literatura. Identificamos además, entre las 66 pacientes con estudio inmunohistoquímico negativo, 16 casos que si cumplían criterios de Bethesda a pesar del estudio final negativo (24,24%).

Quizá el mejor artículo acerca de este aspecto, es el de Bermejo et al (17) que realiza un estudio comparativo entre familias suecas con características compatibles con síndrome de Lynch y que presentan cánceres de endometrio. Observó que el porcentaje de individuos con cáncer de endometrio fue más alto en aquellas familias que cumplían criterios de Amsterdam II, seguida por aquellas que cumplían criterios de Amsterdam modificados y criterios de Bethesda, siendo mejor el porcentaje en familias que cumplían criterios de Amsterdam I y criterios Japoneses. Describe además con respecto a otros cánceres ginecológicos, que estas familias no presentan sólo una proporción

aumentada de cáncer de ovario además del de endometrio, sino también una proporción aumentada de cáncer de mama. No se observa sin embargo estas diferencias con respecto al cáncer de cérvix ni tampoco otros cánceres genitales femeninos (vulva, vagina...).

Finalmente, no encontramos ningún estudio en la literatura que tenga en cuenta la herramienta PREM 1,2,6 como en el nuestro a la hora de seleccionar las pacientes candidatas para realizar el estudio inmunohistoquímico para síndrome de Lynch.

Un aspecto bastante estudiado en la literatura es la realización del estudio inmunohistoquímico en aquellas pacientes que presentan tumores sincrónicos o metacrónicos. Hampel et al (1) identifica entre sus 10 casos diagnosticados de mutación MMR, 2 pacientes con cánceres metacrónicos. Una de ellas presentó primero un cáncer de endometrio y 2 años después un cáncer colorrectal. La otra paciente presentó primero un cáncer colorrectal y a los 29 años un cáncer de endometrio. Buttin et al (26) identifica un porcentaje similar de tumores sincrónicos/metacrónicos entre población con mutación y sin presencia de la misma (20 % Vs 23%). De forma similar, Kastrinos et al (2) describe hasta un 29% de cánceres sincrónicos/metacrónicos en pacientes con inestabilidad de microsatélites y no encuentra diferencias entre los portadores de la mutación MLH1 y los portadores de la mutación MSH2.

Walsh et al (24) entre una población con cáncer de endometrio distingue entre tumores sincrónicos y metacrónicos. Describe un 10,2% de cánceres sincrónicos (la mayoría, el 73% de ellos de ovario) y un 3,4% de cánceres metacrónicos (con una edad media de aparición de 5,7 años tras el de endometrio). La mayoría, el 60% eran cánceres de colon, seguido por un 20% de cánceres de mama. Sin embargo no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes presuntivas de síndrome de Lynch y las que no lo son. Garg et al (83), en la misma línea de análisis que el artículo previo descrito, identifica un 11,11% de cánceres sincrónicos (1 caso entre 9, con histología de células claras) mientras que en el grupo sin mutación describe un 8,89% (4 casos entre 45) y todos ellos con histología endometriode. Con respecto a los cánceres metacrónicos, en el grupo sin mutación no describe ningún caso mientras que en el grupo con mutación identifica 1 solo caso (11.11%) de cáncer colorrectal.

Otros artículos únicamente tienen en cuenta los cánceres sincrónicos como Shih et al (7) que describe entre la población con cáncer de endometrio y síndrome de Lynch un 11,1% de cánceres sincrónicos, todos ellos cánceres de ovario, frente a un 8,5% de cánceres de ovario sincrónicos en población sin mutación y un 8,9% en la población general de su estudio.

Banno et al (20) seleccionó a una población de 63 pacientes con cánceres sincrónicos o metacrónicos de cánceres relacionados con síndrome de Lynch, incluyendo también el cáncer de mama. De ellos, en 9 pacientes (14,29%) se identificó una mutación de los genes reparadores. La mayoría de ellos (6 pacientes, 66,67%) fueron cánceres colorrectales, 4 de ellos previos al de endometrio y 2 de ellos sincrónicos con el de endometrio. Los 3 restantes fueron 2 cánceres de mama (1 de ellos previo y otro sincrónico con el de endometrio) y el restante de ovario (sincrónico).

Walsh et al (24) en su artículo, observa que es más probable un estudio inmunohistoquímico alterado acorde con síndrome de Lynch en aquellas pacientes que presentaban tumores sincrónicos o metacrónicos de cáncer de endometrio y ovario que en aquellas que presentaban cánceres de endometrio por debajo de los 45 años (14% Vs 12%).

En el artículo de Vierkoetter et al (105) sobre cáncer de ovario y síndrome de Lynch, se identifica un porcentaje muy superior a los artículos descritos previamente de tumores sincrónicos y metacrónicos en pacientes con pérdida de expresión de las proteínas MMR (86%, 6 casos de 7 en total). Además es un porcentaje muy superior al que se identifica en el grupo de pacientes sin pérdida de expresión (13%, 11 pacientes de 83 en total) y resultó estadísticamente significativo. De los 6 casos, 4 (66,67%) fueron cánceres de endometrio, mientras que los 2 casos restantes fueron 1 colorrectal y otro pancreático (en este último caso, el único cáncer de ovario cuya histología no fue endometrioide sino de células claras).

En nuestro estudio, el estudio de tumores metacrónicos, debido a que el periodo de seguimiento de las pacientes no fue largo, únicamente podemos identificar los casos de cánceres que sucedieron previamente al cáncer de endometrio que dio pie a ser

introducidas en el estudio. Identificamos 7 pacientes con tumores metacrónicos, de los cuales 5 fueron cánceres de mama, 1 linfoma y una última paciente con cáncer colorrectal y epiteloma basocelular. De las 7 pacientes, sólo 2 de ellas se confirmó posteriormente mutación de los genes reparadores, una de las pacientes de cáncer de mama y la paciente con el cáncer colorrectal, la cual fue la única que se diagnosticó posteriormente al cáncer de endometrio (2 años). Por tanto observamos 2 casos de 17 MMR+ de tumores metacrónicos (11,76%), un porcentaje intermedio entre los observados en la literatura.

Por otro lado identificamos en nuestro estudio 2 casos de tumores sincrónicos, uno de ellos de ovario que presentó mutación MMR positiva y otro de trompa que no presentó mutación. Por tanto, observamos un 1 caso de 17 MMR + de tumores sincrónicos (5,88%), lo que implica un porcentaje inferior al observado en la literatura.

6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) Un subconjunto de los casos de síndrome de Lynch podría perderse utilizando las directrices tradicionales de cribado establecidas hasta la fecha en la mayor parte de los hospitales de nuestro entorno.
- 2) La edad sigue siendo un criterio fundamental a la hora de seleccionar a las pacientes candidatas para la realización del estudio inmunohistoquímico. Sin embargo como demostramos en el estudio, el establecer el punto de corte a la edad de 50 años impediría el diagnóstico del 47 % de las pacientes.
- 3) Al igual que la edad, los antecedentes familiares también siguen siendo un criterio fundamental para la selección. No obstante, el tamaño cada vez inferior de las familias y la existencia de cánceres que sólo se desarrollan en el sexo femenino, provoca que pierda relevancia como criterio. De acuerdo a nuestro estudio, el 94% de las pacientes no presentaban antecedentes familiares oncológicos de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch, por lo que se hubiera perdido el diagnóstico. Otras causas genéticas y medioambientales de la agregación familiar son un desafío para futuros estudios.
- 4) Los criterios de Amsterdam II y Bethesda, que siguen siendo usados para la selección de los pacientes que son candidatas a realizar estudio inmunohistoquímico, dejan sin diagnosticar gran parte de los casos con mutación MSI positiva.
- 5) La aplicación PREMM 1,2,6 constituye una herramienta más útil al establecer una probabilidad expresada en porcentaje de presentar mutación compatible con síndrome de Lynch y establece un punto de corte que impide la pérdida de diagnóstico de un buen número de pacientes que no cumplen los criterios de Amsterdam II o Bethesda.
- 6) Sin embargo, aunque todavía no se ha dilucidado la relación costo-efectividad de la detección universal en las pacientes con cáncer de endometrio, concluimos que el cribado universal inmunohistoquímico es actualmente un enfoque razonable, y posiblemente superior a las directrices tradicionales del cribado para la detección del síndrome de Lynch.

7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hampel H, Frankel W, Panescu J, Lockman J, Sotamaa K, Fix D et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006 Aug 1;66(15):7810-7.
- (2) Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, Steyerberg EW, Mercado R, Syngal S et al. Phenotype comparison of MLH1 and MSH2 mutation carriers in a cohort of 1,914 individuals undergoing clinical genetic testing in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):2044-51.
- (3) Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE et al. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):128-34.
- (4) Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009 Jul;76(1):1-18.
- (5) Umar A, Risinger JJ, Hawak ET, Barrett JC. Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec;123(3):532-6.
- (6) Backes FJ, Mitchell E, Hampel H, Cohn DE. Endometrial cancer patients and compliance with genetic counseling: room for improvement. *Gynecol Oncol.* 2011 Dec;123(3):532-6.

- (7) Shih KK, Garg K, Levine DA, Kauff ND, Abu-Rustum NR, Soslow RA et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40years of age and younger. *Gynecol Oncol*. 2011 Oct;123(1):88-94.

- (8) Nebgen DR, Lu KH, Rimes S, Keeler E, Broaddus R, Munsell MF et al. Combined colonoscopy and endometrial biopsy cancer screening results in women with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):85-9.

- (9) Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):516-21.

- (10) Vierkoetter KR, Ayabe AR, VanDrunen M, Ahn HJ, Shimizu DM, Terada KY et al. Lynch Syndrome in patients with clear cell and endometrioid cancers of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):81-4.

- (11) Kwon JS, Sun CC, Peterson SK, White KG, Daniels MS, Boyd-Rogers SG et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch syndrome. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):326-35.

- (12) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812-23.

- (13) Baglietto L, Jenkins MA, Severi G et al Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. Feb 2006;59(2):114-124.

- (14) Bewtra C, Watson P, Conway T, Read-Hippee C, Lynch HT. Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study, *Int J Gynecol Pathol*. Jul 1992;11(3):180-187.

- (15) Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007 Jun;44(6):353-62.
- (16) Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 23 (2009) 147-157.
- (17) Lorenzo Bermejo J, Büchner FL, Hemminki K. Familial risk of endometrial cancer after exclusion of families that fulfilled Amsterdam, Japanese or Bethesda criteria for HNPCC. *Ann Oncol*. 2004 Apr;15(4):598-604.
- (18) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425.
- (19) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, 1999;116:1453-1456.
- (20) Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, Hirasawa A et al. Endometrial cancer as a familial tumor: pathology and molecular carcinogenesis (review). *Curr Genomics*. 2009 Apr;10(2):127-32.
- (21) Fujita S, Moriya Y, Sugihara K et al. Prognosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and the role of Japanese criteria for HPNCC. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:351-355.
- (22) Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762.

- (23) Laghi L, Bianchi P, Roncalli M, Malesci A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1402-3

- (24) Walsh MD, Cummings MC, Buchanan DD, Dambacher WM, Arnold S, McKeone D et al. Molecular, pathologic, and clinical features of early onset endometrial cancer: identifying presumptive Lynch syndrome patients. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 15;14(6):1692-700.

- (25) Dreyer G. Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Apr;26(2):267-82.

- (26) Buttin BM, Powell MA, Goodfellow PJ, Lewin SN, Gibb RK, Mutch DG. Increased risk for abnormalities on perioperative colon screening in patients with microsatellite instability-positive endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Nov-Dec;16(6):1980-6.

- (27) Burn J, Gerdes AM, Macrae F et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:2081-7.

- (28) Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.

- (29) Liu B, Farrington SM, Petersen GM et al. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med* 1995;1:348-352.

- (30) Marcus V, Madlensky L, Gryfe R et al. Immunohistochemistry for hMLH1 y hMSH2: A practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *AM J Surg Pathol* 1999;23:1248-1255.

- (31) Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. Jun 2010;138(6):2073-2087.
- (32) Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*, Sep 27 2006;296(12):1469-1478.
- (33) Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R et al. The PREMM(1,2,6) Model Predicts Risk of MLH1, MSH2 and MSH6 Germline Mutations based on Cancer History. *Gastroenterology*. Aug 19 2010.
- (34) Chen S, Wang W, Lee S et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. Sep 27 2006;296(12):1479-1487.
- (35) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*. Jun 29 2006;354(26):2751-2763.
- (36) Balmana J, Balaguer F, Castellvi-Bel S et al. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumour screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *J Med Genet*. Sep 2008;45(9):557-563
- (37) Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Youngusband HB. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. Mar 4 2009;101(5):331-340.
- (38) Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. Jun 2010;138(7):2191-2197.

- (39) Esplen MJ, Madlensky L, Butler K et al. Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HPNCC. *Am J Med Genet* 2001;103:9-15
- (40) Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* 2015 Jan;136(1):3-7.
- (41) Mutch D, Denny L, Quinn M. Hereditary gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014 Mar;124(3):189-92.
- (42) Senter L, Clendenning M, Sotamaa K et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008;135:419-428.
- (43) Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Morioka M, Hayashi M et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:984013.
- (44) Ricciardone MD, Özçelik T, Cehver B et al. Human MLH1 deficiency predisposes to hematological malignancy and neurofibromatosis type I. *Cancer Res* 1999;59: 290-293.
- (45) Felton KEA, Gilchrist DM, Andrew SE. Constitutive deficiency in DNA mismatch repair: is it time for Lynch III? *Clin Genet* 2007;71:499-500.
- (46) Nystrom- Lahti M, Kristo P, Nicolaides NC et al. Founding mutations and Alu-mediated recombination in hereditary colon cancer. *Nat Med* 1995:1203-1206.
- (47) De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:769-782.

- (48) Wijnen JT, Brother RM, Van Eijk R et al. Chromosome 8q23.3 and 11q23.1 variants modify colorectal cancer risk in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:131-137.
- (49) Cybulski C, Gorski B, Huzarski T et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-1135.
- (50) Lightenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* Jan 2009;41(1):112-117.
- (51) Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979-1985.
- (52) Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-830.
- (53) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dokshit R, Eser S, Mathers C et al. F GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC
- (54) <http://globocan.iarc.fr>.
- (55) Siegel R, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29.
- (56) www.cancer.gov.
- (57) Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario (Oncoguía SEGO): Cáncer de endometrio 2016.

- (58) Jayakrishnan K, Anupama R, Koshy A, Raju R. Endometrial carcinoma in a young subfertile woman with polycystic ovarian syndrome. J Hum Reprod SCI. 2010 Jan;3(1):38-41.
- (59) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15(1):10-7.
- (60) Murali R, Soslows RS, Weigert A. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. Lancet Oncol 2014; 15:e268-78.
- (61) Breijer MC, Peeters JAH, Opmeer BC et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:621-9.
- (62) Tamoxifen and uterine cancer. Committee Opinion No 601. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014;123:1394-7.
- (63) Timmermans A et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:160-7.
- (64) Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105:103-104.
- (65) Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. Surgical pathology spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1987;60 (8 suppl):2035-41.

- (66) Bogani G, Dowdy SC, Cilby WA et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. J Obstet Gynaecol Res 2014;40(2):301-11
- (67) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. JCO 2009;22:3248.
- (68) Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No:CD003916.
- (69) Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art.No:CD003915.
- (70) Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB et al. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1988;158:796-807.
- (71) Kothari R, Seamon L, Cohn D, Fowler J, O'Malley DM. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: a case report. Gynecol Oncol. 2008 Dec;111(3):579-82.
- (72) Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009 Dec;115(3):504-9.
- (73) Mao Y, Wan X, Chen Y, Lv W, Xie X. Outcomes of conservative therapy for young women with early endometrial adenocarcinoma. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):283-5.

- (74) Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederick PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2007 Mar;104(3):757-60.
- (75) Chiva L, Lapuente F, Corraliza V, Granados L, González A, González L. Conservative management of patients with early endometrial carcinoma: a systematic review. *Clin Transl Oncol.* 2008 Mar;10(3):155-62.
- (76) Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, Hong SR, Park SJ, Lim JY et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Aug;19(6):1068-73.
- (77) Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Oct;25(10):683-91.
- (78) Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, Carballo N, García JF, Rojo A et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2 Suppl):S101-4.
- (79) Navarria I, Usel M, Rapiti E, Neyroud-Caspar I, Pelte MF, Bouchardy C et al. Young patients with endometrial cancer: how many could be eligible for fertility sparing treatment?. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):448-51
- (80) Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H et al. Fertility preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007 Jul;22(7):1953-8.

- (81) Sparac V, Ujević B, Ujević M, Pagon-Belina Z, Marton U. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:442-5.

- (82) Von Gruenigen VE, Waggoner SE, Frasure HE et al. Survivors of uterine cancer empowered by exercise and healthy diet (SUCCEED): a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 2012;125:699-704.

- (83) Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec;33(12):1869-77.

- (84) Hanson H, Hodgson S. Cancer genetics and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):3-18.

- (85) Matthews KS, Estes JM, Conner MG, Manne U, Whitworth JM, Huh WK et al. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer.) *Obstet Gynecol*. 2008 May;111(5):1161-6.

- (86) Lu KH. Hereditary gynecologic cancers: differential diagnosis, surveillance, management and surgical prophylaxis. *Fam Cancer*. 2008;7(1):53-8.

- (87) Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, Daniels MS, Sun CC, Soliman PT et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5158-64.

- (88) Goodfellow PJ. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair defects in endometrial cancer: the devil is in the details. *Gynecol Oncol*. 2009 May;113(2):151-2.

- (89) Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):17-25.
- (90) Rubio I, Ibáñez-Feijoo E, Andrés L, Aguirre E, Balmaña J, Blay P et al. Analysis of Lynch Syndrome Mismatch Repair Genes in Women with Endometrial Cancer. *Oncology*. 2016;91(3):171-6.
- (91) Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5965-71.
- (92) Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):87-94.
- (93) Nieminen TT, Gylling A, Abdel-Rahman WM, Nuorva K, Aarnio M, Renkonen-Sinisalo L et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hiperplasia regardless os atypia. *Clin Cancer Res* 2009;15:5772-83.
- (94) Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario (Oncoguía SEGO): Cáncer de endometrio 2010.
- (95) Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009 Aug;62(8):679-84.
- (96) Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, Ladelund S, Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Jun;133(3):526-30.

- (97) Stuckless S, Green J, Dawson L, Barrett B, Woods MO, Dicks E et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. Clin Genet. 2013 Apr;83(4):359-64.
- (98) Hirai Y, Banno K, Suzuki M, Ichikawa Y, Udagawa Y, Sugano K et al. Molecular epidemiological and mutational analysis of DNA mismatch repair (MMR) genes in endometrial cancer patients with HNPCC-associated familial predisposition to cancer. Cancer Sci. 2008 Sep;99(9):1715-9.
- (99) Dove-Edwin J, Boks D, Goff S, Kenter GC, Carpenter R, Vasen HF et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. Cancer 2002;94:1708-12.
- (100) Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Int J Cancer 2007;120:821-4.
- (101) Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, Feltmate CM, Berkowitz RS, Horowitz NS et al. Universal Screening for Mismatch-Repair Deficiency in Endometrial Cancers to Identify Patients With Lynch Syndrome and Lynch-like Syndrome. Int J Gynecol Pathol. 2016 Aug 23.
- (102) Schemeler KM, Daniels MS, Soliman PT et al. Primary peritoneal cancer after salpingo-oophorectomy in two patients with Lynch syndrome. Obstet Gynecol 2010;115:432-4.
- (103) Schemeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in Lynch syndrome. N Eng J Med 2006;354:261-9.

- (104) Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol*. 2007;110:18-25.
- (105) Vierkoetter KR, Kagami LA, Ahn HJ, Shimizu DM, Terada KY. Loss of Mismatch Repair Protein Expression in Unselected Endometrial Adenocarcinoma Precursor Lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Feb;26(2):228-32.
- (106) Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):7-10.
- (107) Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2001 Mar;80(3):395-8.
- (108) Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinic Genet* 2009;75:141-9.
- (109) Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30:4409-15.
- (110) Win AK, Young JP, Lindor NM et al. Colorectal and other cancers risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:958-64.
- (111) Clancy T. A clinical perspective on ethical arguments around prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis for later onset inherited cancer predispositions. *Fam Cancer* 2010;9:9-14.

- (112) Dewanwala A, Chittenden A, Rosenblatt M et al. Attitudes toward childbearing and prenatal testing in individuals undergoing genetic testing for Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2011;10:549-56.
- (113) <http://premm.dfci.harvard.edu/>
- (114) Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S et al. The PREMM1,2,6 Model Predicts Risk of MLH1, MSH2, and MSH6 Germline Mutations Based on Cancer History. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):73-81.
- (115) Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006 Sep 27;296(12):1469-78.
- (116) Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmaña J, Mercado R, Gallinger S, Haile R et al; Colon Cancer Family Registry. Comparison of the clinical prediction model PREMM1,2,6 and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Gut*. 2013 Feb;62(2):272-9.
- (117) Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5783-8.
- (118) Julie C, Tresallet C, Bourquet A et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2825-35.
- (119) Van Lier MG, Leenen CH, Wagner A et al. Yield of routine molecular analyses in colorectal cancer patients < 70 years to detect underlying Lynch syndrome. *J Pathol* 2012;226:764-74.

- (120) Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA 2012;308:1555-65.
- (121) Canard G, Lefevre JH, Colas C et al. Screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: are we doing enough? Ann Surg Oncol 2012;19:809-16.
- (122) Leenen CH, van Lier MG, van Doorn HC et al. Proespective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients wuth endometrial cancer < 70 years. Gynecol Oncol 2012;125:414-20.
- (123) Plocharczyk EF, Frankel WL, Hampel H et al. Mistmatch repair protein deficiency is common in a sebaceous neoplasms and suggests the importance of screening for Lynch syndrome. Am J Dermatopathol 2012.
- (124) Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. Gastroenterology 2010;138:487-92.
- (125) Ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? Gut 2007;56:1198-1201.
- (126) Van de Post RS, Kiemeney LA, Ligtenberg MJ et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. J Med Genet 2010;47:464-70.
- (127) Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N et al. Risk of less common cancers in proven mutations cancers with Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790-5.
- (128) Grindedal EM, Renkonen- Sinisalo L, Vasen H et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. J Med Genet 2010;47:99-102.

- (129) Vasen HF, Stormoken A, Menko FH et al. MSH2 mutations carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
- (130) Pecorino B, Rubino C, Guardalà VF, Galia A, Scollo P. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016 Sep 1:e4.
- (131) Ring KL, Bruegl AS, Allen BA, Elkin EP, Singh N, Hartman AR et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol*. 2016 Nov;29(11):1381-1389.
- (132) Stelloo E, Jansen AM, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2016 Oct 13.
- (133) Xu HL, Xu WH, Cai Q, Feng M, Long J, Zheng W et al. Polymorphisms and haplotypes in the caspase-3, caspase-7, and caspase-8 genes and risk for endometrial cancer: a population-based, case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):2114-22.
- (134) Walsh MD, Young J, Spurdle A, Obermair A. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2008 Oct;112(4):943.
- (135) Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Jul-Aug;15(4):657-62.

- (136) Kost ER, Valente PT, Lynch BA, Krishnegowda NK, Hertz AM, Hall KL et al. Clinical and Pathologic Features of Hispanic Endometrial Cancer Patients With Loss of Mismatch Repair Expression. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jul;26(6):1129-36.
- (137) Staff S, Aaltonen M, Huhtala H, Pylvänäinen K, Mecklin JP, Mäenpää J. Endometrial cancer risk factors among Lynch syndrome women: a retrospective cohort study. *Br J Cancer*. 2016 Jul 26;115(3):375-81.